

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE PRÉSENTÉE pour le DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ
MENTION MÉDECINE

ANNÉE 1914

243

LES ÉPITHÉLIOMAS DU LIMBE SCLÉRO-CORNÉEN

(Étude anatomo-pathologique)

par Olga BORCH

Née à Saratoff (Russie) le 12 Juillet 1883

Président : M. le Professeur DE LAPPERSONNE

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

Jules ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

PARIS (VI^E)

1914

243

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE PRÉSENTÉE pour le DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ
MENTION MÉDECINE

ANNÉE 1914

N°

LES ÉPITHÉLIOMAS

DU

LIMBE SCLÉRO-CORNÉEN

(Étude anatomo-pathologique)

par Olga BORCH

Née à Saratoff (Russie) le 12 Juillet 1883

Président : M. le Professeur DE LAPPERSONNE

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

Jules ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

PARIS (VI^E)

1914



FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. LANDOUZY
Professeurs		MM.
Anatomie		NICOLAS
Physiologie		CH. RICHET
Physique médicale		WEISS
Chimie organique et chimie générale		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales		ACHARD
Pathologie médicale		WIDAL
		TEISSIER
Pathologie chirurgicale		LEJARS
Anatomie pathologique		PIERRE MARIE
Histologie		PRENANT
Opérations et appareils		BROCA
Pharmacologie et matière médicale		POUCHET
Thérapeutique		MARFAN
Hygiène		CHANTEMESSE
Médecine légale		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée		ROGER
		DEBOVE
Clinique médicale		LANDOUZY
		GILBERT
		CHAUFFARD
Maladies des enfants		HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale..		GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux		DEJERINE
		PIERRE DELBET
Clinique chirurgicale		QUENU
		RECLUS
		HARTMANN
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires		LEGUEU
		BAR
Clinique d'accouchements		PINARD
		RIBEMONT - DES-
		SAIGNES
Clinique gynécologique		POZZI
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON
Clinique thérapeutique		A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBoullet	RIBIERRE
BERNARD	GUILLAIN	LÉRI	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LÉPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET ANDRÉ	MAILLARD	ROUVIÈRE
CAMUS	LABBÉ HENRI	MOCQUOT	SAUVAGE
CASTAIGNE	LAIGNEL - LAVAS-	MULON	SCHWARTZ
CHAMPY	TINE	NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
COUVELAIRE	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GRÉGOIRE	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE*

Professeur de clinique ophtalmologique à l'Hôtel-Dieu, Officier de la Légion d'Honneur.

Respectueux hommages.

A M. LE PROFESSEUR MÉNÉTRIER

Dont les conseils précieux ont pour
beaucoup facilité ma tâche dans le
présent travail.

A M. LE DOCTEUR MONTHUS

Ophtalmologiste de l'Hôpital de la
Pitié, qui a bien voulu m'inspirer
le sujet de cette thèse et dans le
service duquel s'est faite toute mon
instruction ophtalmologique.

A M. LE DOCTEUR MONNET

Son assistant, qui n'a pas cessé,
depuis quatre ans, à me guider
dans mes études.

O. BORCH.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. REIN

Chirurgien du 1^{er} Hôpital municipal
de Moscou.

Témoignage de grande amitié.

INTRODUCTION

L'histoire des tumeurs malignes du limbe scléro-cornéens connues depuis le XVII^e siècle (Maître-Jean, Saint-Yves), est entrée depuis ces dernières années dans une phase d'orientation nouvelle, grâce à l'étude des nævi pigmentaires de la peau, qui s'y rattachent tout particulièrement.

Antérieurement, les différentes variétés des tumeurs, qui peuvent se présenter au niveau du limbe, n'étant pas suffisamment précisées, une certaine confusion se manifestait dans la conception de ces tumeurs, tant au point de vue de leur origine, qu'au point de vue de leur anatomie-pathologique, de leur pronostic et par conséquent, des indications thérapeutiques qu'il commande.

La différence d'opinions des ophtalmologistes est tout à fait caractéristique lorsqu'il s'agit d'apprécier le degré de malignité des tumeurs épibulbaires.

Ainsi certains auteurs admettent que ces néoplasmes tendent surtout à proliférer en surface uniquement et n'envahissent que très exceptionnellement le globe oculaire (Panas, Pasquale Sgrosso, Valude, Fage, Trousseau).

Pour d'autres, la destruction de la cornée et la pénétration de la tumeur à l'intérieur de la coque oculaire sont loin d'être rares et nous trouvons dans la littérature médicale nombre d'observations où, non seulement les membranes profondes sont envahies, mais encore des observations de métastases ganglionnaires et viscérales, où la tumeur limbique paraît être douée d'une haute malignité (Verhoeff and Loring) (1).

L'appréciation des documents que nous trouvons dans les livres classiques et dans les périodiques, est rendue fort difficile par le peu de précision que les auteurs apportent dans leurs observations.

En effet, ce n'est guère qu'avec Panas et Lagrange que nous entrons dans une période, où les faits cliniques sont présentés sous le contrôle d'un examen histologique rigoureux. Bien souvent on se trouve en présence d'observations, publiées sous le titre vague de sarcomes ou d'épithéliomas du limbe, sans autres qualificatifs, et souvent même sans que le microscope soit intervenu pour la plus petite part dans la confirmation du diagnostic.

Nombreux sont les cas, où, dans une observation assez détaillée par ailleurs, malgré la constatation de la présence de cellules « *d'apparence épithélioïdes* », les auteurs n'hésitent pas à porter quand même le diagnostic de sarcome mélanique. Telle est l'observation de MM. Panas et Remy, publiée dans leur

(1) Verhoeff and Loring. *Arch. of ophthalmologie*, XXXII, 1903, page 97.

Atlas d'anatomie pathologique de l'œil, à propos de laquelle Panas s'exprime de la façon suivante :
« cette observation se trouve classée par Lagrange
« dans les sarcomes, alors que j'ai fait bien des réserves sur la polymorphie des cellules formant des
« nids et se continuant sur certains points avec l'épithélium de surface ».

Enfin, et cela depuis Panas, on trouve des observations où les auteurs ne pouvaient affirmer la nature exclusivement épithéliale ou exclusivement conjonctive de la tumeur, se voient dans la nécessité d'admettre l'existence d'*épithélio-sarcomes*, malgré le malaise que suscite le rapprochement de ces deux termes.

Telles sont les observations I et II citées par Le Buannec dans sa thèse sur le sarcome épibulbaire (Paris 1904). Celle de Chevallereau et Kalt, rapportée dans la thèse de Lemelletier (Paris 1893), celle de Panas publiée dans son article des Archives d'ophtalmologie (1902). Celle de Schiess (1), de Rogmann (2), de Trousseau (3).

Que penser également des tumeurs malignes dont la durée d'évolution se chiffre par 25, 33, et 46 ans (Green et Ewing, Panas, Lagrange) ? Nous ne connaissons pas de tumeurs épithéliomateuses ou sarcomateuses qui se développent si lentement et il paraît logique qu'elles peuvent être rapportées à la classe des

(1) Schiess. *Pesther med. chirurg. Press*, 1876, p. 278.

(2) Rogmann. *Annales d'oculistique*, 1895.

(3) Trousseau. *Archives d'ophtalmologie*, 1896.

néoplasmes épibulbaires ayant pour origine un nævus de la conjonctive préexistant depuis de longues années.

Pour toutes ces raisons, nous sommes obligés de limiter notre étude à un nombre très restreint d'observations suffisamment précises au point de vue histologique, pour permettre une analyse sérieuse.

Nous laisserons de côté intentionnellement tous les cas publiés sous le nom de sarcomes, parce qu'il nous paraît évident que ces tumeurs doivent se confondre avec les tumeurs mélaniques d'origine nævique, et nous ne nous occuperons que des tumeurs épithéliales.

Nous ne dirons que quelques mots d'historique, car il a été fait complètement ailleurs.

Nous établirons ensuite les analogies structurales de la conjonctive limbaire et du tegument externe. Nous nous attacherons surtout à l'analyse complète et détaillée de la question des nævi pigmentaires de la peau, telle qu'elle se présente à la lumière des recherches modernes. Une série d'observations soigneusement choisies viendront souligner les similitudes des néoplasmes épithéliaux de la peau et ceux du limbe scléro-cornéen et nous terminerons par un chapitre de pronostic et de traitement.

HISTORIQUE

De nombreux auteurs se sont particulièrement occupés de la question des tumeurs limbiques. Citons, pour la France : Panas, Poncet, Lagrange ; pour l'Italie : Manfredi, Basevi, Pasquale Sgrosso; pour l'Allemagne : Remak, Caspar, Knies, Heyder, Ménacho, V. Sicherer, Wolfrum...

Van Münster (1), le premier, cite l'origine nævique probable de certaines tumeurs épibulbaires. Depuis 1894, Panas parle des nævi dans l'étiologie des tumeurs limbaires ; il devient beaucoup plus affirmatif en 1903 et, depuis cette époque, les nævi semblent entrer pour une large part parmi les causes des néoplasmes épibulbaires.

Dans son étude très approfondie des tumeurs scléro-cornéennes, Panas établit d'une façon précise la fréquence prépondérante des néoplasmes d'origine épithéliale sur les tumeurs de nature sarcomateuse. Dans sa statistique, nous trouvons, sur 108 cas, 81 cas d'épithéliomas et 27 cas de sarcomes.

Il donne le nom *d'épithélio-sarcomes* à des tumeurs

(1) Van Münster. *Thèse inaugurale de Hallé*, 1868.

dont la nature conjonctive ou épithéliale était trop difficile à préciser, tout en pressentant que les études ultérieures pourront apporter de nouvelles données, susceptibles de résoudre le problème.

« Depuis les découvertes histologiques, écrit-il, on n'a pas manqué d'envisager les tumeurs limbiques, tantôt comme des sarcomes mélaniques ou non, tantôt — et le plus souvent — comme des épithéliomas, ou encore comme des *épithélio-sarcomes*, ce qui paraît moins compréhensible, étant donné que dans la constitution d'une tumeur, il y a toujours un élément dominant sarcomateux ou épithéliomateux, servant de caractéristique pour l'anatomo-pathologiste ».

En même temps Panas établit une différence très appréciable au point de vue pronostic pour les tumeurs de sièges différents. Il appelle *tumeurs péribulbaires* celles, nées exactement au niveau du limbe scléro-cornéen « qui lui adhèrent dès leur premier stade, qu'elles n'envahissent que très tardivement ou même pas du tout, alors qu'il s'est écoulé vingt ans et plus ».

Sous le nom de *tumeurs péribulbaires* pour cet auteur sont englobées toutes celles qui ont pour point de départ un point quelconque de la conjonctive bulbaire ou palpébrale, adhérant peu, tout d'abord, aux parties profondes ; Panas pense que ces dernières récidivent et se généralisent très fréquemment.

Au point de vue de la question du pronostic, Panas nous paraît appartenir au groupe optimiste, et voici quelles sont ces conclusions : « Non seulement le

limbe scléro-cornéen oppose une résistance à la pénétration d'avant en arrière, mais les parties sous-jacentes de la cornée et de la sclérotique se laissent difficilement envahir tangentiellement, et échappent à l'infiltration néoplasique, qui s'arrête généralement à une courte distance du pédicule limbaire de la tumeur ».

Aussi propose-t-il une thérapeutique conservatrice et n'a recours à l'énucléation que lorsque la pénétration de la tumeur à l'intérieur du globe ne laisse aucun doute.

Le Buanneec (1) paraît accepter les mêmes conclusions, mais il semble bien, d'après cet auteur, que les nævi de la conjonctive sont capables de donner naissance indistinctement tantôt à des sarcomes, tantôt à des épithéliomas.

Dans son *Traité des tumeurs de l'œil*, Lagrange résume l'état de la question au point de vue anatomopathologique, pronostic et traitement. Pour cet auteur également, l'épithélioma a une place prépondérante dans l'histoire des tumeurs limbiques et presque toutes ses observations personnelles se rapportent à cette variété. Il fait une distinction nette quant à l'évolution et quant au pronostic entre les sarcomes et les épithéliomas. Lagrange signale dans deux de ses observations personnelles, la présence d'inclusions intracellulaires en tous points comparables aux coccidies décrites par M. Borrel.

(1) Le Buanneec, Thèse, Paris 1904.

Nous ne trouvons, dans la littérature, qu'un seul auteur (Pasquale Sgrosso) qui ait insisté comme lui sur l'existence de ces formations pseudo-parasitaires.

La grande portée du travail de Lagrange consiste dans la précision qu'il a apporté dans l'étude du mécanisme de pénétration des tumeurs épibulbaires dans l'intérieur du globe oculaire. Cette pénétration pour lui s'effectue toujours au niveau du point faible de la coque oculaire, c'est-à-dire au niveau du limbe scléro-cornéen, où les cellules néoplasiques s'engagent dans les espaces de Fontana et le canal de Schlemm pour envahir le corps ciliaire et l'iris. Lagrange pense que ce processus est loin d'être une rareté et plusieurs observations, suivies d'un examen histologique complet viennent à l'appui de cette affirmation.

Dans ce qui a trait au pronostic et au traitement, Lagrange est loin de l'optimisme de Panas. Il ne fait que citer la possibilité de la transformation maligne des nævi et suppose que ces derniers peuvent donner naissance à des mélaño-sarcomes. Depuis les travaux d'*Unna* et de ses élèves (1894), qui ont démontré l'origine épithéliale des cellules næviques et leur rôle dans la transformation maligne des nævi pigmentaires de la peau, l'histogénèse des tumeurs du limbe scléro-cornéen a été envisagée sous un angle différent. Les analogies frappantes qui existent, dans la structure de la peau et celle de la conjonctive au niveau du limbe ont rendu possibles les rapprochements entre les nævi pigmentaires de la peau et ceux de la conjonctive et actuellement, grâce aux travaux

de MM. Clunet et Offret, MM. Ménétrier et Monthus Wolfrum, en Allemagne, l'épithélioma d'origine nævique du limbe scléro-cornéen est devenu une entité anatomo-pathologique bien définie et bien précise.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les tumeurs du limbe scléro-cornéen naissent aux dépens de la conjonctive bulbaire qui, à ce niveau, présente une structure très spéciale qu'elle n'a nulle part ailleurs et qui offre des analogies remarquables avec celle du tégument externe. La conjonctive limbique est formée de deux couches, dont l'une, superficielle, correspond à l'épiderme, et l'autre, profonde, au derme ou chorion.

I. — LA COUCHE SUPERFICIELLE ÉPITHÉLIALE (*epithelium pavimenteux stratifié*), se dispose en trois zones superposées :

1° *Zone superficielle*, formée de cellules très aplaties, à noyaux fortement colorés, se détachant çà et là et se disposant en une ou deux rangées au plus ;

2° *Zone moyenne*, présente plusieurs rangées superposées de cellules polygonales ;

3° *Zone profonde*, comprend des cellules cylindriques basses, pourvues de noyaux volumineux (couche génératrice).

Dans les cellules de la couche profonde et moyenne on trouve quelquefois des granulations pigmentaires rondes disposées tantôt en forme de croissant et tantôt en forme de couronne autour du noyau, plus ou moins rapprochés de celui-ci.

Ces granulations pigmentaires sont surtout abondantes dans la couche profonde ; la couche moyenne ne contient qu'un nombre restreint de cellules pigmentaires et la zone superficielle ne présente que quelques petits grains isolés.

Cette disposition normale chez les animaux et les races colorées se rencontre souvent dans les races blanches.

D'après Wolfrum, qui a fait un travail d'ensemble sur la mélanose oculaire, il existerait presque toujours dans le tissu sous-conjonctival, sous-jacent à ces amas pigmentaires, des agglomérations de cellules næviques.

Ces amas næviques, qu'il considère comme un état intermédiaire entre l'état pathologique du tissu épithélial ne sont pas toujours congénitaux et peuvent se développer à n'importe quel moment de l'existence. Ce qui est congénital, c'est une prédisposition à la formation des nævi, reconnaissable à une pigmentation plus forte de la couche basale de l'épithélium conjonctival.

Or, cette pigmentation est très fréquente et cet auteur se base dans son travail sur 100 observations qu'il a recueillies à la clinique de Leipzig. D'après ces conclusions, beaucoup plus souvent qu'on ne le pense, le point de départ des tumeurs malignes de la conjonctive siège dans ces amas pigmentaires, ou plutôt dans les cellules næviques qui les accompagnent (dans 50 % des cas d'après Ludwig).

Récemment, MM. Beauvieux et Muratet (1), ont décrit un nævus de la conjonctive bulbaire qu'ils ont excisé à une femme de trente-neuf ans, qui présentait exactement tous les caractères des amas næviques signalés par Wolfrum. Cette néoformation pigmentaire ne présentait aucune tendance maligne au moment de leur examen.

II. — LA COUCHE PROFONDE DE LA CONJONCTIVE PÉRILIMBIQUE, celle qui correspond au derme dans le tégument externe, se divise elle-même en deux zones.

L'une, superficielle, sous-épithéliale, formée d'un tissu conjonctif réticulé très délicat, se laissant facilement infiltrer par les globules blancs (couche adénoïde de Villard) et présentant, par ci, par là, quelques papilles semblables à celles de la peau.

L'autre, profonde, résistante, représente la terminaison scléroticale de la capsule de Tenon et forme le soutien des vaisseaux et des nerfs.

Le derme est séparé de l'épithélium conjonctival par une basale hyaline en continuité avec la lame élastique de la cornée.

Ainsi on retrouve au niveau de la conjonctive périlimbique même épithélium stratifié, mêmes granulations pigmentaires, même disposition du derme et mêmes formations papillaires. Seules les glandes font défaut.

(1) Beauvieux et Muratet, *Archives d'ophtalmologie*, t. 33 p. 620, 1913.

On peut donc admettre logiquement que la conjonctive bulbaire au niveau du limbe ayant la même structure que la peau soit susceptible de donner naissance à des formes néoplasiques semblables à celles que nous rencontrons au niveau du revêtement cutané.

Or, nous connaissons trois sortes de néoplasmes malins d'origine épithéliale au niveau de la peau.

1° *Epithélioma spino-cellulaire*, lobulé, typique, qui se développe aux dépens de cellules épithéliales caractérisées par la conservation de la morphologie et dans une certaine mesure de l'évolution normale des cellules épithéliales;

2° *Epithélioma baso-cellulaire* (Darier, Krompecher), tubulé, métatypique (Ménétrier), dont les éléments cellulaires ont une morphologie anormale et une évolution cornée incomplète ou manquant complètement. Ces épithéliomas se développent souvent aux dépens des éléments des appareils pilo sébacés de la peau;

3° *Epithélioma d'origine nævique*. — Si l'on admet avec M. Ménétrier, que le type cellulaire qui se rencontre dans les nævi malins de la peau correspond exactement aux formes métatypiques des épithéliomas pavimenteux tubulés, ou à cellules basales de Krompecher et que le plus grand nombre des cancers cutanés à cellules basales sont le résultat du développement néoplasique des amas sous-épidermiques des cellules hétérotopiques des nævi — ces trois formes se réduisent à deux, et nous trouvons, en effet,

au niveau du limbe et dans l'exposé des auteurs récents, deux formes de néoplasmes épithéliaux bien distincts au point de vue histologique :

1° *Epithélioma d'origine nævique*;

2° *Epithélioma spino-cellulaire, lobulé*.

Nous décrirons successivement l'épithélioma nævique et l'épithélioma spino-cellulaire de la peau, où les deux formes sont bien étudiées et bien connues.

L'examen histologique des observations que nous allons citer est suffisamment précis et détaillé pour établir avec évidence qu'au niveau du limbe ces deux formes de néoplasmes sont bien représentées.

EPITHELIOMA NÆVIQUE DE LA PEAU

« Les nævi sont de petites difformités circonscrites de la peau, d'origine héréditaire ou embryonnaire, apparaissant aux divers stades de la vie, se développant avec une extrême lenteur et se distinguant à la surface de la peau par leur forme et leur couleur » (Définition d'Unna).

C'est Rayer qui, le premier, a décrit et défini les nævi cutanés. En 1880, Demierville fit le premier examen histologique des nævi pigmentaires de la peau et conclut, avec Alexandra Bogoliubsky que les cellules næviques proviennent des cellules de l'adventice et de l'endothélium des vaisseaux sanguins.

Virchow décrivait les nævi comme des sarcomes incomplètement développées aux dépens des cellules conjonctives jeunes.

Recklinghausen les envisagea comme provenant de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques et désigna les nævi du nom de « lymphangio-fibromes ».

Depuis les travaux d'Unna et de ses élèves (1893-1897) et lorsqu'il fut question de préciser la nature et l'origine des cellules næviques, deux opinions se sont trouvés en présence :

Les uns avec Unna, Kromayer, Hodara, Scheuber, Gilchrist, Foster, Waelsch, Marchand, Audry, Whitfield, Schalek, Rovogli, Hermann, Judalevitch, Abesser, Zarass, Krompecher, Migliorini, Della Favera, Waldeyer, Kölliker, Delbanko, Kreibich, Ménétrier,

Darier, Rist, Brocq pensent que les cellules næviques sont d'origine épithéliale.

Les autres, dont Pini, Riecke, Kyril, Kerl, Hexheimer, Lœtsch, Heinz, Johnston, Lœwenbach, Fick, Green, Recklinghausen Seedam, Baüer, Ribbert..., admettent leur provenance du tissu mésodermique.

Unna a constaté que dans les nævi, les cordons néoplasiques étaient formés de petites cellules cubiques ou allongées, possédant un noyau relativement grand, oval, clair, vésiculeux, et que, par conséquent, ces cellules paraissaient très analogues à celles qui constituent l'épithélium du revêtement cutané, avec cette différence qu'elles n'avaient pas la structure filamenteuse.

L'absence de substance intermédiaire, de tissu collagène ou élastique, la disposition des traînées cellulaires qui paraissent indépendantes des vaisseaux lymphatiques, tandis qu'au contraire, on trouverait des rapports constants (dans les nævi des nouveaux-nés surtout) et toutes les gradations morphologiques entre les cellules du corps muqueux et celles des cordons næviques, montrent, selon lui, que ces dernières ne sont pas autre chose que des cellules épithéliales ayant perdu leur revêtement épineux et leur structure fibrillaire. Ces amas et ces traînées d'épithélium métaplasique auraient une tendance manifeste et constante à se séparer du corps muqueux par un processus d'étranglement pour être ensuite circonscrits par du tissu conjonctif du derme et ensuite complètement isolés.

« Les cellules épithéliales, écrit Unna, tombent comme des gouttes d'épiderme dans le tissu conjonctif. Les cellules næviques se trouvent dans toutes les « envies molles » en quantité très variable. Elles se présentent sous forme de blocs compacts, de sphères ou de cordons, mais rarement à l'état isolé. Elles sont nues, plongées directement et sans intermédiaire d'une membrane d'enveloppe dans le tissu conjonctif de la peau, qui est relativement normal quoique pauvre en tissu élastique. Deux caractères permettent de distinguer ces cellules, surtout dans la région superficielle, où elles sont moins serrées les unes contre les autres. C'est d'abord leur forme sphérique et la grosseur considérable de leur noyau et ensuite l'absence complète de tissu conjonctif intermédiaire quand elles sont réunies en amas ; ces deux caractères rapprochent considérablement les cellules næviques des épithéliums. Par contre, deux caractères les en distinguent : d'abord leur protoplasma ne se colore pas par le bleu de méthylène, et ensuite les fibres épithéliales leur manquent absolument. Il faut donc admettre qu'elles ont en partie modifié leurs caractères morphologiques et, par suite, ressemblent moins aux épithéliums de revêtement qu'aux épithéliums glandulaires. »

Ribbert, principal représentant de l'opinion opposée, n'admet pas l'existence des connexions entre les cellules næviques et les éléments de l'épiderme ; le fin réseau de fibrilles conjonctives ou élastiques existant entre les cellules næviques et que Kromayer in-

terprète comme un phénomène de métaplasie, lui sert d'argument pour affirmer la nature mésodermique des néoformations næviques. M. Darier n'admet pas là un phénomène de métaplasie complète, c'est-à-dire d'une transformation morphologique fonctionnelle avec desmoplasie comme le veut Kromayer, il admet encore moins l'interprétation de Ribbert, mais il pense que les cellules næviques « ne jouent pas, dans ce processus de sclérose interstitielle progressive, un rôle actif, mais bien un rôle passif, qu'elles n'en sont pas les auteurs, mais simplement les victimes ».

Nous dirons, avec M. Ménétrier, que les épithéliomas d'origine nævique « sont le résultat du développement néoplasique des amas sous-épidermiques des cellules hétérotopiques des nævi, cellules épithéliales anormales, dont les caractères de différenciation dans le sens de l'évolution cornée ne se sont pas développés, l'incitation fonctionnelle ne pouvant pas se produire dans ces éléments devenus cellules interstitielles de par leur inclusion dans le tissu conjonctif de la peau ». Ces cellules hétérotopiques se présentent en lobes et lobules de cellules épithéliales polyédriques, angulaires, tassées les unes contre les autres dans un stroma conjonctif délicat ; elles ont un gros noyau rond, ou ovoïde, un nucléole petit et fortement pigmenté.

M. Darier (1), dans une récente communication

(1) Darier. *Des nævo-carcinomes*. Société du cancer, 21 novembre 1913.

faite à la Société du Cancer, a insisté tout particulièrement sur les lésions cellulaires de l'épiderme qui conduisent à la formation des cellules næviques. Elle consistait en une disjonction de certaines cellules épidermiques isolées ou bien de groupes de ces cellules qui forment alors des nids, alvéoles ou « thèques ». L'épiderme, dans son ensemble, peut être, en outre, épaissi, avec allongement des bourgeons interpapillaires, ou ailleurs aminci par une sorte d'usure de sa face inférieure. Certaines cellules de la couche basale de l'épiderme sont gonflées, distendues, ont une protoplasma plus clair, ou bien elles se rattachent dans une cavité claire; leur noyau ne subit pas de modifications notables. Ce changement de dimensions s'accompagne toujours d'une disjonction ou *ségrégation* d'avec les cellules voisines, par rupture ou plutôt par colliquation des filaments d'union. Par suite de la persistance de quelques-uns de ces filaments, les cellules paraissent souvent anguleuses ou étoilées. La ségrégation porte, soit isolément sur telle ou telle cellule basale, soit sur toute une série de ces cellules, soit encore sur un groupe composé de cellules basales et de cellules malpighiennes avoisinantes.

Les groupes de cellules déformées et séparées de leurs congénères sont agglomérées dans un espace clair, comme des spores dans une thèque.

Souvent quelques prolongements ou filaments traversent l'espace clair, unissant les cellules des thèques aux cellules malpighiennes de la paroi, ailleurs

les cellules bordantes sont aplaties comme par une pression excentrique.

La ségrégation et la formation des thèques s'observent, soit au sommet des papilles, soit sur leurs versants, soit plus souvent à l'extrémité des bourgeons interpapillaires ou même sur les bords des follicules pilo-sébacés. Souvent on peut voir les cellules disjointes et les thèques faire saillie dans le corps papillaire ; on en trouve qui sont si bien intermédiaires entre le tissu épithélial et le tissu dermique qu'on ne sait auquel des deux on doit les rattacher ; d'autres sont incluses dans le corps papillaire ; une couche basale normale s'est alors reformée au-dessous d'elles. M. Darier insiste également sur le phénomène inverse, c'est-à-dire, l'ascension d'éléments næviques, cellules disjointes ou thèques dans l'épiderme, suivant le sens de l'évolution épidermique normale. En effet, cet auteur a trouvé à plusieurs reprises des cellules en ségrégation isolées et des thèques au niveau de la couche basale, d'autres à diverses hauteurs dans le corps muqueux de Malpighi ; d'autres enfin desséchées, aplaties, pigmentées dans la couche cornée. Il paraît évident pour M. Darier que les éléments altérés ont été soulevés par la formation de cellules normales au-dessous d'eux et repoussés vers l'extérieur.

La charge de pigment que présentent les cellules næviques est très inégale ; chez les unes le pigment apparaît dans la portion périphérique du protoplasma en poussière brune, d'autres présentent cette

teinte brune dans toute l'étendue du corps protoplasmique ; ou encore des grains plus volumineux bruns ou noirs remplissent les cellules au point de rendre le noyau invisible. A côté on voit des éléments complètement incolores. Le pigment se trouve dans les cellules épithéliales de la couche profonde de l'épiderme qui, au faible grossissement, dessine une ligne noire continue. Sous l'épiderme, dans les papilles généralement hypertrophiées, on trouve des blocs pigmentaires amorphes irréguliers dans lesquels on a peine à reconnaître une structure cellulaire quelconque. Des éléments conjonctifs fusiformes ou étoilés peuvent également être chargés de pigment.

MELANOGENESE DES TUMEURS NÆVIQUES

En ce qui concerne la genèse de la matière pigmentaire des tumeurs d'origine nævique et des tumeurs mélaniques en général, trois théories de valeur très inégale se trouvent actuellement en présence.

La *théorie hématique* la plus ancienne, qui fait dériver du sang la matière colorante des tumeurs et dont les points faibles sont tellement nombreux que la plupart des auteurs l'ont abandonnée pour se rallier à la seconde théorie plus récente et plus solide, qui est la *théorie cellulaire* que nous exposerons entièrement. Quant à la *théorie parasitaire* qui compte parmi ses principaux partisans MM. Jaboulay et Bonnet, elle nous semble pas assez fondée, ne fournissant pas suffisamment de preuves expérimentales et cliniques pour que nous ayons à nous y arrêter.

D'après la théorie cellulaire, le pigment des tumeurs mélaniques résulte d'une activité spéciale métabolique des cellules tumorales.

Virchow, le premier, s'insurgea contre la théorie hémotogène et montra par des analyses chimiques que, très souvent, on ne trouvait pas de fer dans les tumeurs mélaniques, mais que presque toujours on y constate la présence du soufre, ce qui semble indiquer un phénomène cellulaire. Abel, Lustig, Vallido, Primavera attribuent la présence du fer à l'existence de foyers hémorrhagiques au sein de la tumeur ; ils distinguent le pigment mélanique hématique ou le

pigment ocre qui présente les réactions du fer, et le pigment mélanique vrai. Or, anatomiquement, on constate que la pigmentation peut manquer dans les sarcomes à foyers hémorrhagiques multiples et souvent par contre des sarcomes mélaniques très pigmentés ne possèdent que très peu de vaisseaux et ne contiennent pas de foyers hémorrhagiques.

Brault admet que les cellules les plus pigmentées sont celles les plus voisines des vaisseaux, mais cela parce qu'étant mieux nourries, leur activité s'en trouve augmentée. Certains auteurs ont démontré l'identité de la matière colorante des tumeurs avec celle des cellules normales de la peau et de la choroïde et la plupart admettent que les tumeurs mélaniques sont des tumeurs de la cellule normalement pigmentée.

Un grand nombre d'observateurs, avec Rössle, pensent que le pigment provient de plasmosomes et de karyosomes d'origine nucléaire qui se transforment en granules de pigment brun et sont ensuite mis en liberté.

D'après le récent travail de Szily, le pigment noir des tumeurs malignes est toujours supporté par des corps incolores, les *pigmentophores*. Ces stromas pigmentophores diffèrent de forme suivant les espèces et le lieu de leur origine, mais leur forme est toujours la même pour les mêmes tissus et correspond exactement à la forme du grain de pigment. Les pigmentophores incolores dérivent toujours du noyau. Leur dérivation de la chromatine du noyau et leur pas-

sage dans le cytoplasma peut être exactement suivi.

Szily établit deux types principaux suivant l'état du noyau lors de la formation des pigmentophores: l'un des types peut être considéré d'après ce que nous savons de la structure et de la mort du noyau comme un *type actif* ou *productif*; l'autre comme un *type dégénératif*.

Dans le *type actif*, le noyau cellulaire ne paraît nullement troublé par l'élaboration de la substance chromidiale dans le cytoplasma. C'est suivant ce type que se développent les pigmentophores de l'épithélium pigmentaire de la rétine du poulet. Le noyau cellulaire se trouve dans un état de repos. C'est à ce type également que se rattache l'élaboration de la substance chromidiale dans la phase préliminaire de la division mitotique des cellules embryonnaires ou néoplasiques.

Le *type dégénératif* est, au contraire, lié à une destruction complète ou partielle du noyau. Comme exemple de la destruction complète de la substance nucléaire on peut citer l'épithélium pigmentaire de l'œil des embryons de mammifères et la pigmentation des mélano-sarcomes. Dans les tumeurs mélaniques à développement rapide, on trouve fréquemment une destruction partielle du noyau.

Mais l'intervention d'un ferment d'une *oxydase* serait indispensable dans la formation du pigment et après Primavera (1907), Bertrand (1908) arrive aux conclusions suivantes: une diastase oxydante — la *tyrosinase*, joue un rôle essentiel dans le mécanisme

de la mélanogénèse. C'est la tyrosine, produit de décomposition des substances protéïques, qui est transformée sous l'influence de la tyrosinase et qui donne par suite d'oxydations incomplètes, naissance au pigment mélanique.

D'après une théorie récente, ce serait l'*adrénaline* qui fournirait le pigment mélanique sous l'influence oxydante de la tyrosinase, or, l'adrénaline, d'après les recherches de Hallé, proviendrait de la tyrosine.

Ainsi, d'après la théorie définitive de Jäger (1910) la coloration noire des mélano-sarcomes provient de l'action chimique d'un ferment spécifique sur le produit de la sécrétion de la capsule surrénale.

L'adrénaline apportée avec le sang, traverse sans se décomposer les parois des vaisseaux.

Le *ferment mélanogène* de Jäger, lié au cytoplasma des cellules qui doivent se pigmenter, possède une affinité toute spéciale pour l'adrénaline et règle la production du pigment.

Il nous reste encore à exposer une discussion qui a trait à la définition de la nature des cellules ayant pour fonction l'élaboration de la matière pigmentaire. Pour Ribbert, les cellules *næviques* d'origine mésodermique et qu'il appelle des *chromatophores*, sont seules capables de la fonction pigmentaire.

Riehl, Aeby, Kölliker, Ehrmann admettent que le pigment est apporté par les cellules mésodermiques et transmis aux cellules épithéliales.

M. Ménétrier, à l'encontre de l'opinion de Ribbert pense que la fonction pigmentaire n'est nullement

localisée dans un seul élément la chromatophore de nature conjonctive.

« La présence du pigment dans les éléments de nature sûrement conjonctive », écrit cet auteur « c'est-à-dire non seulement dans les cellules parenchymateuses du néoplasme, mais aussi dans les cellules du stroma, est un produit de l'imprégnation pigmentaire au même titre que l'imprégnation pigmentaire de la couche épithéliale superficielle avoisinante dans les mélanomes conjonctifs, des sarcomes indubitables. C'est que le pigment n'est qu'un produit secondaire, dérivé du chromogène, élaboré par les cellules néoplasiques et dont la précipitation est contingente. Elle se fait aussi bien dans les cellules génératrices et formatrices du chromogène que dans les autres éléments secondairement imprégnés par le chromogène élaboré par les premières. » Ce fait d'extension du pigment noir au voisinage a été observé par Karg et Carnot dans les greffes de peau noire sur peau blanche.

Les éléments épithéliaux pour la peau, les cellules épithéliales de la couche profonde de la rétine pour l'œil sont d'une façon manifeste des éléments pigmentés. Aussi M. Ménétrier conclue-t-il « que du moment que les cellules pigmentées des nævi nous présentent des caractères de cellules épithéliales, nous n'avons aucune raison de mettre en doute cette nature puisque, comme telles, elles sont éventuellement capables de la fonction pigmentaire ».

M. Darier, de son côté, admet que le pigment est élaboré dans les cellules épidermiques, que la forma-

tion du pigment marque et souligne le début de l'altération des cellules métatypiques, qu'elle peut être la seule lésion apparente de certaines d'entre elles, que la pigmentation n'est pas nécessaire à l'apparition et au progrès de la ségrégation. Il n'y aurait pour lui aucune relation entre l'action du processus de prolifération et l'abondance du pigment. Il existe des nævi et des cancers næviques totalement dépourvus de pigment et qui ne sont pas moins malins pour cela. D'ailleurs, l'histologie, à l'heure actuelle, paraît incapable de déterminer le moment et le point de départ de la prolifération maligne.

POLYMORPHISME DES EPITHELIOMAS NÆVIQUES

Au point de vue histologique, ce qui caractérise les épithéliomas d'origine nævique, et les distingue de tout autre cancer, c'est qu'ils sont intermédiaires entre le carcinome et le sarcome.

En effet, sur une coupe d'une de ces tumeurs, on peut trouver des portions dans lesquelles persistent des travées qui délimitent des alvéoles contenant des cellules épithélioïdes de formes très variées, affectant même par place une disposition vague de revêtement, tandis qu'ailleurs la néoplasie cellulaire a remplacé tout tissu préexistant, les vaisseaux eux-mêmes ayant comme paroi des cellules néoplasiques et la structure étant par conséquent strictement sarcomateuse.

Presque tous les auteurs ont signalé ce polymorphisme dans la structure des néoplasmes næviques, mais l'interprétation du phénomène souligne une fois de plus les divergences qui se manifestent dans cette question complexe.

« La classification des tumeurs mélaniques en sarcomes et épithéliomas, écrit M. Bonnet (1), repose sur des caractères dont l'interprétation varie avec chaque observateur. D'ailleurs, elle ne possède, au point de vue clinique, aucune valeur. On ne peut établir au-

(1) P. Bonnet. *La mélanose et les tumeurs mélaniques*, 1911.

cune différence clinique entre les tumeurs classées sous le nom d'épithéliomas et celles qui sont désignées comme sarcomes. »

Pour les partisans de la théorie conjonctive des cellules næviques, les tumeurs en question deviennent simplement des mélanosarcomes. Pour d'autres, les deux tissus épithélial et conjonctif entrent en jeu simultanément et les tumeurs sont, selon la prédominance de l'un et de l'autre, tantôt des sarcomes, tantôt des carcinomes, tantôt enfin des tumeurs mixtes.

D'autres expliquent le fait en supposant que ce sera l'expression la plus parfaite de la métaplasie, et M. Darier a observé dans les nombreuses pièces qu'il a étudiées, des cas où dans la zone intermédiaire entre la portion de tumeur qui a la structure du nævus ou celle d'un carcinome, et celle qui offre l'apparence d'un sarcome fasciculé, on peut suivre la transformation graduelle du groupement, de la forme générale des cellules et de leur noyau, et où nettement il était possible de constater que les cellules fusiformes et semblant sarcomateuses dérivent de l'épiderme. Pour cet auteur, il n'existerait pas de sarcomes développés aux dépens d'un nævus, mais il lui paraît évident que certains néoplasmes næviques, tumeurs de nature épithéliale, peuvent prendre occasionnellement l'apparence de sarcomes fasciculés.

M. Darier divise les épithéliomas næviques en deux types principaux : les *nævo-carcinomes alvéolaires* et les *nævo-carcinomes réticulés*.

Dans le carcinome alvéolaire, au lieu des thèques

intradermiques ou des boyaux bien limités qui caractérisent les nævi simples où les cellules semblent logées comme dans des cavités préformées au sein d'un derme d'ailleurs normal — on trouve un tissu alvéolaire à travées plus ou moins étroites où les éléments sont diffusés ou infiltrés dans des espaces irréguliers.

Dans le carcinome réticulé, le réseau est plus fin quoique moins régulier qu'un vrai tissu adénoïde. Dans les travées, sur les bords, ou à la limite inférieure du tissu néoplasique malin, on rencontre souvent des nuages de cellules lymphoïdes, ou des amas de plasmazellen, qui semblent témoigner d'une réaction de défense incomplète et modérée.

Dans cette question du dualisme des tumeurs næviques, il nous semble logique d'invoquer le phénomène de *dédiﬀérenciation cellulaire* que M. Champy (1) a récemment décrit à propos de ses expériences de cultures des tissus *in vitro*. Cet auteur paraît avoir démontré que toutes les fois que des éléments cellulaires quelconques se trouvent libérés de l'influence du reste de l'organisme, ils tendent à se multiplier indéfiniment et finissent par perdre peu à peu leurs caractères spécifiques pour arriver à une forme qu'il est impossible d'identifier au point de vue histologique. Dans ces cultures des tissus en dehors de l'organisme, les cellules des tubes rénaux par exemple, poussent en prenant d'abord l'aspect de tubes épithéliaux indifférents, c'est-à-dire qu'ils restent constitués de cellules

(1) Champy, *Presse médicale*, février 1914.

épithéliales, mais que celles-ci perdent leurs caractères particuliers de cellules rénales et lorsqu'elles envahissent le plasma ce sont des éléments arrondis ou fusiformes selon les conditions du milieu et qui ne se distinguent plus en aucune manière des éléments d'origine conjonctive ou de ceux qu'on obtient dans les mêmes conditions avec tout autre organe.

Dans l'ordre des tumeurs næviques, le rapprochement des deux phénomènes nous paraît séduisant : les cellules næviques placées en dehors de l'action empêchante du reste de l'organisme se mettent à proliférer, se différencient et arrivent à ce stade indifférent, où elles ont l'aspect de cellules sarcomateuses.

Etant donné qu'on ignore totalement la nature de cette action régulatrice de l'ensemble de l'organisme individuel sur les différents éléments cellulaires qui le constituent pour le maintenir dans un état d'équilibre parfait et constant, il est impossible, à l'heure présente de soupçonner les conditions qui la suppriment ou l'affaiblissent dans un point limité de l'organisme.

C'est là, d'ailleurs, que tient tout le problème de la genèse des tumeurs malignes.

EPITHÉLIOMA SPINO-CELLULAIRE, LOBULÉ, TYPIQUE DE LA PEAU.

Ces épithéliomas répondent à la forme typique des néoplasies qui se développent aux dépens des revêtements parvimenteux stratifiés. On leur a donné le nom d'épithéliomas pavimenteux, lobulé, à globes épidermiques, cancers à cellules épineuses, cancers cornés, parce que leurs cellules ont conservé la morphologie et à un certain degré l'évolution normale des cellules épithéliales.

Cet épithélioma, caractérisé par la présence de lobules ou boyaux de cellules malpighiennes modifiées, masses cellulaires pleines, arrondies, bourgeonnantes, poussant des prolongements dans les interstices conjonctifs, enfermées dans un stroma généralement peu abondant. Les cellules épithéliales sont hypertrophiées en même temps qu'elles ont augmenté de nombre. Leurs filaments exoplastiques très nets, donnent une apparence fasciculée à la partie périphérique des cellules. Les noyaux sont plus volumineux, les nucléoles plus colorés. Les particularités de chaque couche du revêtement cutané se retrouvent avec exagération. Les karyokinèses sont nombreuses, souvent anormales. On trouve des noyaux hypertrophiques ou hyperchromatiques, quelquefois atrophiés ou picnotiques.

L'évolution cornée se fait non plus seulement au niveau de la superficie, mais dans la profondeur

des masses épithéliales proliférées et les cellules devenues cornées, ne pouvant désquamer, s'agglomèrent, se tassent, s'aplatissent en lamelles qui s'enroulent en boules concentriques et constituent des *globes épidermiques*. La présence des globes épidermiques n'indique pas la nature maligne de la tumeur que l'on examine, car elle peut se rencontrer dans les hyperplasies non cancéreuses (papillomes, leucoplasies). Le critérium de la malignité réside dans les tendances envahissantes, le bourgeonnement dans la profondeur, l'action destructive sur les éléments voisins ; enfin l'envahissement des vaisseaux lymphatiques surtout.

OBSERVATION I. — *Epithelioma mélanique du limbe scléro-cornéen du type nævique*. (Présentée par MM. Ménétrier et Monthus à la Société du Cancer, Paris, décembre 1913).

M^{me} Chaton..., âgée de 47 ans, avait remarqué, depuis fort longtemps l'existence d'une petite tache pigmentaire à la partie externe du limbe de l'œil droit. Cette tache ayant augmenté de volume, on lui fit, en 1902, une petite excision suivie de cautérisation.

Jusqu'en 1909, l'état de l'œil resta satisfaisant et ce ne fut qu'à cette époque qu'elle éprouva une gêne notable de l'œil droit. Une tumeur se développait sur cet œil et dans les six derniers mois augmentait rapidement de volume. C'est dans ces conditions que la malade se présente à notre observation en décembre 1910.

A ce moment on observe que la paupière supérieure droite est manifestement soulevée dans sa partie moyenne. La paupière soulevée, il est facile de juger de la disposition du néoplasme, qui siège au niveau du limbe scléro-cornéen.

La tumeur se présente sous l'aspect de deux masses inégales encerclant la partie supéro-externe de la région limbaire. Sa configuration générale est réniforme, la portion la plus volumineuse occupe la partie supérieure de la cornée, qu'elle surplombe à la façon d'un casque. La tumeur est irrégulièrement pigmentée. Deux ou trois masses noirâtres du volume d'une tête d'épingle se remarquent au niveau de l'angle externe, la portion supérieure de la tumeur paraît plus pigmentée que la portion inférieure. La conjonctive au niveau de la tumeur ne paraît présenter aucune altération.

Des vaisseaux nombreux, dilatés et sinueux, sillonnent la conjonctive bulbaire pour aborder la tumeur en différents points. La chambre antérieure paraît normale, le tonus de l'œil l'est également, le fond de l'œil ne pré-

sente pas d'altérations appréciables. L'acuité visuelle est de 0,3. Cet œil, au dire de la malade, présente une amblyopie qui remonte à la naissance. Pas d'adénopathies. L'œil gauche est normal, son acuité visuelle est de — 1 avec + 0,75. Cependant, il existe, du côté de l'extrémité externe du diamètre horizontal, une petite tache de teinte jaunâtre, café au lait, sur laquelle se dessinent trois ou quatre points plus foncés. Cet ensemble présente tous les caractères d'une tache nævique.

En raison du développement de la tumeur, de l'histoire clinique de la malade, de la présence d'un nævus sur l'œil sain, nous portons le diagnostic de tumeur mélanique, probablement développée sur un nævus.

En outre, nous basant sur l'existence des récidives, sur la progression rapide de la tumeur dans les derniers temps, sur l'implantation large et profonde au niveau du limbe, sur les difficultés de surveillance d'une malade habitant la campagne, nous proposons l'énucléation de l'œil droit. L'opération est pratiquée le 15 décembre 1910.

Description macroscopique.

La tumeur a le volume d'un petit haricot. Elle est très adhérente au niveau du limbe et aux portions les plus externes de la cornée. La chambre antérieure est indemne; il n'y a pas de pénétration apparente dans l'intérieur de l'œil.

Examen microscopique.

Sur les coupes verticales antero-postérieures du globe oculaire, montrant l'extrémité supérieure de la tumeur et une petite partie de son extrémité inférieure, on constate qu'il n'existe aucune réaction inflammatoire du côté de l'iris ou du corps ciliaire. La partie supérieure de la tumeur nous montre à faible grossissement des amas pigmentaires et cellulaires laissant indemne le tissu épiscléral; la tumeur n'a donc pas tendance à cheminer vers

la sclérotique. L'infiltration néoplasique du tissu conjonctival se poursuit assez loin jusqu'à un point voisin de l'ora serrata. On voit là, les cellules néoplasiques, affleurant la couche basale de l'épithélium conjonctival. En somme, la tumeur évolue en surface et ne paraît avoir aucune tendance à gagner la profondeur. A la partie inférieure, le prélèvement qu'on a pratiqué pour l'examen en paraffine a laissé un îlot de cellules néoplasiques enchâssé en plein tissu sain. La partie isolée de la tumeur présente une forme lenticulaire légèrement aplatie sur sa face adhérente, plan convexe au niveau de sa surface libre.

Généralement bien limitée, sans cependant avoir une capsule nette, la tumeur est formée d'un amas compact de cellules tassées les unes contre les autres et disposées par groupes cohérents, arrondis, polygonaux ou en courts cylindres, composés de 6, 12, 15 ou 20 cellules agglomérées et réunies les unes aux autres par un stroma très peu développé ; de fins tractus conjonctifs renferment des capillaires sanguins assez volumineux et nombreux.

Les cellules sont d'apparence épithélioïde à gros noyau arrondi ou ovoïde ; elles ont une forme arrondie et généralement polyédrique par pression réciproque, avec de nombreuses variétés, suivant la situation qu'elles occupent dans les amas qu'elles constituent. Les noyaux présentent une assez grande variété de formes de dimensions et de colorations. On voit des noyaux de grande taille, un assez grand nombre sont hyperchromatiques, d'autres sont pourvus de gros nucléoles quelquefois doubles. Une partie des cellules renferment du pigment, mais pas le plus grand nombre — le quart tout au plus. Le pigment se voit soit en grains très fins, uniformément semés dans le protoplasma qui en prend une teinte sépia, très clair ; dans d'autres, les grains, un peu plus gros sont répartis avec prédominance dans certaines parties du protoplasma. On voit notamment des cellules dont le protoplasma à peine teinté dans son ensemble,

est, à la périphérie, bordé d'un liseré noir régulier, formant un cercle tout autour de la cellule. Mais la plus grande partie des éléments sont achromatiques. La coloration pigmentaire prédomine au niveau de la base de la tumeur, dans la région où les vaisseaux de la conjonctive pénètrent plus nombreux dans son tissu. Les cellules néoplasiques paraissent avoir peu de tendance envahissante. La surface de la tumeur est entièrement recouverte par l'épithélium normal qui se continue de part et d'autre, avec le revêtement épithélial de la cornée et celui de la conjonctive et, dans la plupart des points, il y a une mince lame conjonctive qui sépare l'épithélium de surface des cellules de la tumeur ; seulement cet épithélium de surface se présente comme aplati, distendu, refoulé par l'accroissement de la tumeur qu'il recouvre. En outre et en plusieurs points, ses éléments ont été écartés par la pénétration des cellules de la tumeur qui ont formé de petits nids de cellules néoplasiques dans la couche épithéliale même. Mais il est toujours possible de distinguer les uns et les autres éléments et l'on peut affirmer qu'en aucun point il n'y a continuité entre les deux tissus et passage direct de l'un à l'autre ; les éléments néoplasiques restent distincts des cellules épithéliales de surface, ne proviennent pas de la prolifération de celles-ci et dans les points où ils paraissent mêlés, les cellules épithéliales de surface sont refoulées et atrophiques et ne montrent, par conséquent, aucune tendance hyperplasique ou proliférative.

Du côté de la profondeur, les cellules néoplasiques ne paraissent pas avoir de notable tendance à s'infiltrer dans les tissus voisins ; elles s'arrêtent nettement à la surface des couches superficielles cornéennes et scléroticales et l'on voit seulement au niveau des vaisseaux conjonctivaux, pénétrant dans la tumeur, quelques groupes de cellules épithéliales, qui les accompagnent en dehors de la masse principale. Le stroma de la tumeur est formé de tissu conjonctif très peu développé et de gros capillaires sanguins. Ce stroma dessine des travées

entre les amas cellulaires au niveau desquels on trouve soit des grains de pigment libre, soit des cellules conjonctives fusiformes ou anguleuses chargées de pigment. Cela se voit surtout autour des vaisseaux, à la périphérie de la tumeur et dans ses parties profondes. Le néoplasme est, en somme, constitué par des cellules épithéliales polyédriques plus ou moins atypiques et en partie pigmentées. Ces éléments sont entièrement indépendants de l'épithélium de surface et leur développement primitif est nettement dans la couche sous-jacente.

Ce fait semble indiquer qu'ils ont pris origine aux dépens de cellules hétérotopiques de nature nævique et, en fait, ils présentent la plus grande ressemblance avec les cellules que l'on rencontre habituellement dans les nævi de la peau et qui sont désignées sous le nom de cellules de nævi, et aux dépens desquelles se développent des tumeurs semblables à celles-ci : les épithéliomas cutanés d'origine nævique.

La présence d'éléments pigmentés de nature conjonctive et de pigment libre dans le stroma, est un fait habituel dans les tumeurs de ce genre et que nous expliquons par la production d'un chromogène soluble, élaboré par les cellules néoplasiques et déposé ultérieurement dans les éléments de voisinage. Enfin et bien que la tumeur assez nettement circonscrite ne présente pas de tendance manifestement envahissante, toutefois, nous avons noté, soit du côté de l'épithélium de surface, soit au niveau des vaisseaux de la base, la production de petits foyers d'infiltration, qui permettent de préjuger sa nature maligne. Il convient donc, pour ces diverses raisons, de la caractériser comme « *Epithélioma mélanique du limbe scléro-cornéen d'origine hétérotopique ou nævique* ».

OBSERVATION II. — *Epithélioma du limbe scléro-cornéen. Mélanose conjonctivale. Exentération de l'orbite.*
(Présentée par MM. Ménétrier et Monthus, à la Société du Cancer, Paris, décembre 1913).

M^{me} T..., 45 ans, s'est présentée à la consultation d'ophtalmologie de l'hôpital Cochin. Elle fait remonter le début de son affection actuelle à une douzaine d'années environ, époque à laquelle elle aurait reçu une goutte d'acide chlorhydrique dans l'œil gauche. Peu de temps après cet accident, elle remarque à la partie externe et à la partie supérieure du limbe scléro-cornéen, deux taches noirâtres ne faisant pas saillie. On pratique à ce moment l'excision d'une de ces taches. L'état reste stationnaire semble-t-il, pendant quelques années, puis la malade remarquant que les taches ont tendance à s'étaler et devenir saillantes, demande à nouveau conseil. Une excision partielle est pratiquée, bientôt suivie d'une augmentation de la tumeur. C'est dans ces conditions que nous sommes appelés à pratiquer l'examen de la malade.

Nous constatons au niveau de la paupière supérieure de l'œil gauche, sur la conjonctive palpébrale et sur le bord libre, la présence de petites taches pigmentaires ne faisant nullement saillie, occupant le tiers interne de la région de la caroncule ; ces taches pigmentaires se rencontrent également sur la face conjonctivale de la paupière supérieure. La conjonctive bulbaire présente par places une coloration plus ou moins marquée, selon les régions, et au niveau du limbe scléro-cornéen, on note l'existence de deux masses néoplasiques pigmentées, siégeant, l'une à la partie supérieure, l'autre à la partie inférieure du limbe. Les deux tumeurs se réunissent par un pont de pigment, contournant le limbe en dehors.

La tumeur inférieure de la grosseur d'un grain de chènevis, la tumeur supérieure de la grosseur d'un petit pois, surplombe la cornée, dont elle recouvre le tiers

supérieur. Elle semble plonger dans l'épaisseur de la cornée, qui présente sur une partie de son étendue, un aspect dépoli.

L'acuité visuelle de l'œil gauche est de 0,1. Les reflexes sont normaux ; l'examen du fond d'œil ne révèle rien d'anormal. Pas d'adénopathies préauriculaires ou sous-maxillaires. Le tonus est normal et l'œil indolore à la pression. L'œil droit a une acuité visuelle normale et ne présente rien de particulier à noter. Sur la demande de la malade, effrayée par l'extension de la tumeur, l'abaissement de la vision et la progression rapide de la coloration noirâtre de la conjonctive, nous pratiquons, le 11 février 1911, dans le service de M. le professeur Quénu, l'exenteration de l'orbite. Le résultat opératoire fut satisfaisant et la malade eut ultérieurement à subir une opération plastique destinée à combler la cavité orbitaire.

Jusqu'à ces derniers temps, elle ne présente aucune récédive.

Examen histologique.

La tumeur a été examinée en plusieurs fragments. L'un est constitué par un petit bourgeon superficiel. Les autres représentent son point d'implantation avec les zones avoisinantes au niveau de la cornée et de la sclérotique. Sur des coupes verticales antero-poster, on voit que la tumeur empiète sur la cornée, sur une étendue de 7 à 8 ^m/_m. La tumeur s'est développée entre l'épithélium cornéen qui la recouvre et la membrane de Bowman qui la sépare des lames de la cornée sur la plus grande partie de sa base d'implantation, et disparaît seulement au voisinage du limbe. En haut, elle est reliée au tissu épisléral par une lame de tissu conjonctif en continuité directe avec celui-ci. Dans ce tissu conjonctif on ne voit que quelques rares éléments pigmentés au voisinage de la tumeur et un réseau vasculaire situé à sa partie profonde. Les vaisseaux ne présentent pas traces d'inflam-

mation. Cette lame conjonctive nous représente le stroma, destiné à la nutrition de la tumeur. En bas, on voit réapparaître au voisinage du limbe, une néoformation pigmentée, siégeant également entre l'épithélium et la membrane de Bowman et offrant, à faible grossissement, un aspect analogue à celui de la tumeur principale. Les éléments pigmentés continuent d'une façon ininterrompue dans la conjonctive jusqu'à un point correspondant à la partie la plus reculée des procès ciliaires. Sur la coupe du fragment de tumeur du bourgeon superficiel nous constatons qu'il est entièrement composé d'une masse cellulaire néoplasique. Les éléments en sont nettement des cellules du type épithélial, les uns pigmentés, les autres achromatiques et qui paraissent en proportion à peu près égale avec des différences selon les points considérés.

Ces cellules sont de forme assez irrégulière, polyédriques en général, avec des variétés nombreuses, allongées, souvent anguleuses, avec des prolongements du protoplasma, par lesquels elles se joignent les unes aux autres, pour former un tissu compact vaguement réticulé ; elles sont d'ailleurs maintenues par un tissu conjonctif fibrillaire très délicat et présentent entre elles des espaces clairs, vraisemblablement remplis de lymphe à l'état liquide. Ces éléments sont pourvus d'un noyau arrondi ou ovoïde, clair, assez volumineux, avec un ou deux nucléoles également volumineux, et d'un protoplasma étendu. Les éléments pigmentés, de même forme générale et dont le noyau, quand il n'est pas masqué par le pigment, présente exactement les mêmes apparences, renfermant des quantités très inégales de matière mélanique. Le pigment est uniquement situé dans le protoplasma, tantôt en grains très fins et donnant seulement une teinte sépia claire, tantôt au contraire, accumulé en grand nombre, il rend la cellule semblable à un bloc noir opaque; tantôt enfin il est réparti en grains plus espacés, de coloration brun jaunâtre.

Outre le pigment intra cellulaire, on trouve des grains

libres dans les espaces inter-cellulaires, soit en amas irréguliers, soit en travées, et pour ce dernier cas, il est souvent difficile de déterminer s'il s'agit de réplétion des fentes du tissu remplies de grains de pigments, ou si celui-ci est contenu dans des cellules conjonctives en fuseau au protoplasma très allongé. Dans la masse néoplasique même, le tissu conjonctif est très peu abondant. Il y a des capillaires sanguins assez nombreux. A la surface une couche épithéliale continue, recouvre le tissu néoplasique.

Partout les cellules épithéliales de surface, restent nettement distinctes des cellules également d'apparence épithéliale, qui constituent le néoplasme. Et même dans les points, où celui-ci paraît envahir la couche épithéliale se creusant des logettes dans son intérieur, en refoulant tout au pourtour des éléments pigmentés envahisseurs, les cellules de revêtements — la distinction est facile à établir entre les uns et les autres. A la périphérie de la tumeur, des traînées de cellules pigmentées se propagent dans le tissu conjonctif avoisinant le long des vaisseaux, principalement et surtout superficiellement, immédiatement sous la couche épithéliale de surface.

Dans les points où les éléments pigmentés sont isolés les uns des autres, on peut mieux reconnaître et leur morphologie et leur structure. Les cellules sont assez nettement pavimenteuses, le noyau rond, volumineux, peu chromatique, le protoplasma, tantôt à peine teinté, tantôt franchement brun ou noir. Il semble bien que ce sont là des éléments envahisseurs. Par places on en trouve d'isolés dans une petite logette à la face profonde de l'épithélium de surface et à ce niveau, ils ne paraissent pas mélangés d'aucun élément conjonctif pigmenté. En somme, cette tumeur essentiellement constituée par des éléments polyédriques, d'apparence épithéliale, les uns achromiques, les autres pigmentés, complètement indépendants de l'épithélium de surface, paraît nettement un épithélioma d'origine hétérotopique ou du type nævique. Les

éléments conjonctifs pigmentés ne paraissent jouer qu'un rôle peu important dans sa constitution et à la périphérie, que l'on peut considérer comme la zone d'envahissement de la tumeur, les éléments pigmentés nettement épithéliaux, paraissent suffisamment isolés pour que l'on puisse les considérer comme élément essentiel de la tumeur.

OBSERVATION III

(in Thèse de Vinarta) (1)

Volumineux épithélioma nævique pigmentaire du limbe.
Femme de 69 ans, brune.

Porte depuis l'enfance sur le limbe scléro-cornéen, à 2 h. une petite tache noire. Au cours de la 69^e année, cette tache commence à s'accroître rapidement et le tissu sous-jacent s'infiltré. La tumeur siège au niveau de l'angle interne en dedans et en haut du limbe auquel elle adhère. En six semaines, elle atteint le volume suivant : trois centimètres en hauteur et deux centimètres en largeur. Elle est bilobée, arrondie, rosée, tachetée de noir, à contours bien limités du côté du limbe ; limites imprécises en dedans, où la zone d'infiltration est particulièrement développée. Mobile sur la sclérotique, elle adhère au limbe.

Pas de cachexie, pas de mélanurie, ganglions indemnes, pas de troubles optiques. L'énucléation est jugée nécessaire, à cause de l'infiltration apparente des tissus de l'angle interne. Une large résection de la conjonctive du cul-de-sac est pratiquée.

(1) E. Vinarta. *El epithelioma del limbo escléro cornéano*. Valence, 1913.

Histologie de la tumeur.

Le néoplasme s'est développé sous la conjonctive qui recouvre le limbe et la sclérotique, laquelle en est complètement indépendante et s'en détache facilement par clivage. Le globe oculaire est normal et sain. Les deux lobes de la tumeur sont constitués par des cellules polymorphes. Les unes arrondies ou polyédriques avec gros noyaux clairs et nucléoles très apparents. Mitoses nombreuses et protoplasma clair et abondant. Les autres allongées, fusiformes, simulant presque par leur morphologie, les fibroplastes. Dans l'un et l'autre type de cellules, entre lesquels, d'ailleurs, il existe tous les intermédiaires, on trouve du pigment mélanique sous forme de grains très fins, quelquefois intra-nucléaires le plus souvent intra-protoplasmiques. Dans la plus grande partie de la tumeur et notamment dans la zone superficielle, les grains sont très fins. Au contraire, dans la zone profonde on trouve de gros blocs pigmentaires occupant toute la cellule, dont les éléments ne sont plus reconnaissables. La tumeur est parcourue par des tractus conjonctivo-vasculaires, les vaisseaux sont adultes et normaux. Tissu conjonctif adulte avec fibres bien colorées par le Van Gieson.

Epiderme de la conjonctive : l'épithélium malpighien de la conjonctive soulevé par la tumeur, est aminci et aplati. Il est envahi par places par des cellules næviques et l'on ne peut plus distinguer avec netteté la limite entre l'épithélium et le chorion entièrement néoplasique. Il n'y a pas d'ulcération.

On trouve du pigment dans quelques-unes des cellules næviques ayant envahi l'épiderme. Il y en a également dans certaines cellules épidermiques voisines des cellules néoplasiques.

Chorion de la conjonctive de l'angle interne de l'œil au voisinage du néoplasme : cette région avait paru clini-

quement une zone d'infiltration néoplasique, ce qui avait décidé l'inucléation.

Or, histologiquement, il n'y a pas d'infiltration. L'épithélium est normal, le tissu conjonctif du chorion est épaissi ; sclérose jeune et adulte ; graisse et vaisseaux congestionnés ; point de cellules næviques. Dépôt de pigment sous forme de grains isolés ou par places de gros blocs dans les interstices des travées conjonctives. Absolument aucun élément néoplasique.

OBSERVATION IV

(in Thèse de Vinarta)

Nævo-carcinome type du limbe scléro-cornéen.

(Service du D^r Chevallereau)

B... Emile, 52 ans, brun.

20 mars 1912.

Le malade vient consulter pour une tumeur du limbe scléro-cornéen de l'œil droit, qui siège dans sa partie externe à 9 h.

Le néoplasme est gros comme un pois, non ulcéré, lisse sur toute sa surface, non pédiculé, pigmenté, surtout à sa périphérie. Aucune réaction du côté de la conjonctive, ni du côté de la cornée. La tumeur aurait débuté, au dire du malade, par une petite tache rouge, du diamètre d'une lentille, il y a dix ans. Elle serait restée stationnaire jusqu'à l'année dernière, époque à laquelle elle devint proéminente et prit une coloration noirâtre. Le malade ne présente pas d'adénopathies et ses urines sont normales. L'excision de la tumeur se fait sans difficultés, Elle est cependant assez adhérente au limbe. Deux jours après, l'intervention, deux petits points furent remarqués sur le cercle périphérique et cautérisés. L'œil, par ailleurs, ne présente rien d'anormal, son acuité visuelle est de 1.

Examen microscopique.

Nous décrirons schématiquement trois régions à la tumeur examinée.

- 1° région superficielle épithéliale ;
- 2° région moyenne sous-épithéliale ;
- 3° région profonde dermique.

1° *La couche épithéliale* ne présente nulle part de solution de continuité ; par endroits, elle est très amincie, ailleurs l'épithélium stratifié du limbe s'épaissit fortement et envahit le derme, à la façon de ces prolongements interpapillaires, que l'on observe à la peau. En plusieurs points, les cellules Malpighiennes paraissent espacées, les filaments d'union deviennent plus apparents. Du côté de la superficie, les cellules s'aplatissent de plus en plus, et en même temps s'allongent démesurément ; elles présentent la réaction de la dégénérescence cornée.

En résumé, l'épithélium du limbe en rapport avec la tumeur, manifeste une tendance à l'épidermisation. En dehors de la lésion, l'épithélium est normal. Dans cette région superficielle, on observe en différents points, en pleine couche épithéliale, plusieurs cellules næviques pigmentées et une thèque d'un volume assez considérable. Cette thèque, bien limitée, est remplie de cellules plus ou moins typiques (cellules polygonales, à noyaux arrondis et nucléoles bien colorés) et disposées dans un certain ordre. Une grande partie de ces cellules næviques sont incolores ; quelques-unes cependant contiennent du pigment mélanique. Un peu plus loin, on observe une cavité à bords nettement dessinés ; les cellules épithéliales limitantes, ont tendance à se détacher, à dégénérer, à adopter les caractères néoplasiques des cellules centrales. Ces dernières cellules næviques dégénérées, cancéreuses, sont disposées sans ordre ; elles ne sont pas franchement polygonales, les noyaux sont très colorés, picnotiques.

Enfin, un peu plus loin, une troisième cavité s'étend sous l'épithélium et sous le derme ; elle présente une désorientation cellulaire manifeste et il est impossible de distinguer le tissu propre de la néoplasie.

En plusieurs points, on note des prolongements de l'épithélium dans le derme ; les cellules épithéliales, qui forment ces prolongements, s'allongent de plus en plus et paraissent en fin de compte se transformer en de véritables fibres conjonctives, pour former une sorte de stroma supportant des îlots néoplasiques. Les cellules de l'intérieur de ces alvéoles sont entièrement atypiques ; on n'observe plus aucun ordre, cellules hyperthrophiques, cellules à noyaux multiples (deux et trois), nombreuses figures de karyokinèse ; mitoses anormales avec filaments chromatiques irréguliers, quant à leur forme et leur volume. Noyaux volumineux hyperchromatiques, d'autres en karyolyse, enfin des noyaux gigantesques.

2° *Région sous-épithéliale.* — On y rencontre des îlots néoplasiques de même nature, très atypiques, mais ce qui caractérise cette région, c'est la présence d'une quantité notable de pigment qui apparaît immédiatement sous l'épithélium où il forme une couche assez dense. Le pigment est intra ou extra cellulaire et forme de gros pelotons foncés et aussi de fines granulations visibles, surtout avec le bleu d'Unna.

A la limite supérieure de cette zone pigmentée, on est surpris de trouver de grosses cellules plus spéciales : elles ont des dimensions supérieures à celles de leurs voisines et paraissent disposées en colonnes parallèles à la surface de la tumeur. Elles sont caractérisées par un noyau en couronne ou de forme semi-lunaire, prenant fortement la coloration ; le centre de la couronne est rempli par une substance amorphe jaune foncée. Il nous est impossible de nous prononcer sur la nature de ces cellules.

Une réaction plasmatique intense, est à signaler dans cette zone moyenne.

3° *La couche profonde* du derme est formée par un

tissu sarcomateux ; les cellules fusiformes à extrémités effilées, possèdent un noyau de forme ovulaire allongée, elles possèdent donc tous les caractères des cellules sarcomateuses. De fins capillaires parcourent le tissu néoplasique et appartiennent au sarcome. Quelques-uns sont tellement menus, qu'une seule cellule endothéliale suffit pour en limiter le contour, et un seul globule rouge pour l'obturer. Les cellules de ce tissu sarcomateux sont assez polymorphes. Contrairement à la règle, le stroma est abondant, il divise le sarcome en un grand nombre d'alvéoles.

En résumé, la tumeur contient :

1° Des éléments næviques : cellules næviques et têtes intra-épithéliales, pigment mélanique au niveau de l'épithélium et du chorion ;

2° Eléments d'un carcinome primitif : alvéoles dispersées sans ordre, situées à la fois dans la couche épithéliale et dans la couche dermique, remplies de cellules épithéliales atypiques incolores ou pigmentées.

Pour toutes ces raisons anatomo-pathologiques, nous portons le diagnostic de nævo carcinomes, tumeur maligne d'origine nævique.

OBSERVATION V

(in Thèse de Vinarta)

Nævo-carcinome mélanique ayant envahi partiellement la cornée. (Service du D^r Chevallereau.)

G... Adolphe, 51 ans.

28 mai 1909.

Il y a quatre ans environ, l'œil gauche du malade présentait au niveau du limbe et à sa partie interne, un petit point noir. Après ablation, le même point noir apparaît

l'année suivante sur la partie supérieure de la cornée à XII h. exactement ; nouvelle opération et nouvelle réapparition de la petite tumeur que l'on constate aujourd'hui.

A l'examen, on trouve une tumeur prélimbique de l'œil gauche du volume d'un gros noyau de cerise. Elle recouvre presque toute la moitié supéro-interne de la cornée.

Dans sa partie inférieure de 9 h. à 11 h., elle n'est pas pigmentée ; dans sa partie supérieure, au contraire, de 11 h. à 1 h., elle est mélanique, de couleur gris ardoisée. Le tout adhère intimement à la profondeur et il est impossible de passer un stylet entre la tumeur et le globe oculaire. Iris, cristallin et membranes profondes normales. Acuité visuelle de l'œil gauche — compte les doigts à 0^m60. Acuité visuelle de l'œil droit, 1.

Enucléation de l'œil gauche, le 5 juin 1909.

Le 15 septembre 1912, aucune récidence.

Examen histologique

Coupe horizontale antéro-postérieure du globe oculaire un peu au-dessus du centre de la cornée. La tumeur recouvre en dedans la partie de la sclérotique en rapport avec le corps ciliaire et le muscle ciliaire ; elle s'étend sur la moitié de la cornée ; le reste de la superficie cornéenne est presque entièrement recouverte par une mince lame de tissu néoplasique. La partie de la tumeur en contact avec la cornée, présente un aspect bilobé ; le lobe périphérique étant plus volumineux que celui du centre. L'épaisseur du limbe scléro-cornéen n'est pas envahie par le cancer, le canal de Schlemm et les espaces de Fontana sont libres. Rien de spécial du côté de l'angle irido-cornéen, ni des régions ciliaires et irienne. Le reste du globe est intact. La tumeur est recouverte par un épithélium pavimenteux stratifié en continuité avec l'épithélium cornéen. Cet épithélium, quoique très aminci par

endroits, ne présente nulle part de solution de continuité. La tumeur est peu adhérente à la sclérotique à laquelle elle est unie par un tissu conjonctif lâche ; au contraire, du côté de la cornée, elle a pénétré à travers les lames superficielles. Les lames cornéennes immédiatement sous-jacentes sont absolument saines et n'ont pris aucune part au processus néoplasique. On se rend très bien compte que le néoplasme, à sa partie périphérique, est situé entre l'épithélium et le derme.

La tumeur se compose d'alvéoles plus ou moins arrondies, plus ou moins volumineuses, remplies de cellules nævique malignes caractéristiques. Le protoplasma de ces cellules est fortement basophile et se distingue beaucoup du protoplasma des cellules épithéliales normales ; ces cellules d'origine næviques sont désordonnées et présentent tous les caractères de la dégénérescence cancéreuse : mitoses anormales, noyaux monstrueux, etc... L'aspect alvéolaire du néoplasme se manifeste surtout au-dessous de l'épithélium normal, lequel n'ayant pas été intéressé, n'a fait que subir la compression mécanique, exercée par la tumeur. Dans ses parties profondes, le tissu épithéliomateux peut être facilement confondu avec un tissu sarcomateux fuso-cellulaire. Le pigment intra et extra cellulaire est répandu dans toute l'étendue de la tumeur, tantôt en grosses masses noirâtres, tantôt en fines granulations brunes. Enfin, un grand nombre de capillaires sillonnent le néoplasme et donnent lieu en différents endroits à des hémorrhagies.

Diagnostic : nævo-carcinome typique du limbe scléro-cornéen, ayant envahi superficiellement le limbe et nécessitant une énucléation.

OBSERVATION VI

(in Thèse de Vinarta)

Nævo-carcinome mélanique typique avec formation de globes épidermiques. (Service du D^r Valude.)

P. Anastasie, 47 ans, ménagère.

20 février 1911.

Le début de la tumeur se rapporte à il y a un an ; la malade ne s'était pas aperçu de l'existence d'aucune tache pigmentaire auparavant.

Actuellement, elle présente une tumeur du volume d'une grosse lentille noire, brillante, de consistance ferme, située sur le limbe à V h. et empiétant sur la cornée. Conjonctive bulbaire vascularisée à ce niveau. Ganglions indemnes. De petits nævi pigmentaires existent au cou.

23 janvier 1911.

La tumeur se laisse facilement disséquer ; galvano cautérisation du point d'implantation, qui est marqué par une petite tache noirâtre, qui ne paraît pas avoir de prolongements profonds. Vingt et un mois après l'intervention, la malade écrit que « toute trace du mal a disparu et que l'œil va très bien ».

Examen histologique.

Coupe oblique presque tangentielle à l'épithélium limbique.

Au faible grossissement, la tumeur paraît formée d'un grand nombre d'alvéoles creusées en plein tissu épithélial qui semble plus ou moins normal. En somme, la tumeur se présente sous l'aspect de lobules néoplasiques abondants, limités par du tissu épithélial plus ou moins sain.

Au fort grossissement, on voit que les alvéoles sont

remplies de cellules næviques typiques, malignes, entassées en désordre, les unes contre les autres. Leur protoplasma est fortement basophile, noyaux souvent monstrueux, mitoses et karyokinèses déviés, etc.. Quelques-unes de ces cellules contiennent du pigment mélanique, d'autres en sont entièrement recouvertes, ainsi que certaines cellules épithéliales normales. On note la présence de cellules næviques isolées, incluses dans les couches superficielles de l'épithélium. Les parois des alvéoles sont formées par de l'épithélium pavimenteux stratifié ; les cellules malpighiennes se reconnaissent parfaitement par leurs filaments d'union. On peut dire que ce tissu épithélial paraît indifférent aux désordres de la néoplasie. On voit nettement des globes épidermiques, formés dans cet épithélium stratifié ; mais autour de ces globes épidermiques, on ne voit pas de cellules épithéliomateuses, ce sont simplement des globes cornés d'inflammation, résultat de l'irritation de la muqueuse, comme c'est le cas dans les kératoses séniles. Ils sont immédiatement entourés par des cellules malpighiennes normales.

OBSERVATION VII

(in Thèse de Vinarta)

Nævo-carcinome typique du limbe, récides nombreuses.

(Service du D^r Chevallereau.)

P. Jeanne, 31 ans.

13 septembre 1912.

Le début de l'affection actuelle remonte à deux ans : à ce moment, la malade remarque une petite tumeur de la grosseur d'une tête d'épingle, située sur le limbe de l'œil droit, sur sa partie externe à IX h.

La tumeur augmente de volume progressivement et

atteint un an après, le volume d'une lentille ; elle est rouge, mouchetée de pigment noir. Le D^r Dubois de Lavigerie en fait l'ablation. Quatre mois après cette intervention, récurrence de la grosseur d'un petit pois ; deuxième ablation au thermocautere. A peine la plaie est-elle cicatrisée, quinze jours environ après l'intervention, qu'une nouvelle tumeur apparaît et augmente de volume avec rapidité. Actuellement, la tumeur située à cheval sur la cornée et la sclérotique de l'œil droit, d'aspect muriforme, recouvre la moitié externe de la cornée et la sclérotique jusqu'à l'angle externe. Elle est rouge dans son ensemble avec des points noirs sur toute sa surface.

14 septembre 1912.

Ablation de la tumeur par le D^r Chevallereau.

14 novembre 1912.

Aucune trace de récurrence.

Examen histologique.

Entre les cellules néoplasiques on reconnaît de larges espaces formés par du tissu épithélial. Il est facile de se rendre compte que ce tissu provient de la base de l'épithélium superficiel. Pour former ces espaces, les cellules épithéliales s'allongent démesurément et finissent par ressembler à de véritables fibres conjonctives.

En certains points, le tissu néoplasique apparaît sous l'aspect de sarcome fuso-cellulaire. Le pigment mélanique est disséminé dans toute l'étendue de la tumeur, surtout au niveau des espaces épithéliaux. On note également la présence de globes épidermiques d'irritation.

OBSERVATION VIII

(in Thèse de Vinarta)

Epithélioma spino-cellulaire du limbe ayant récidivé.

(Service du D^r Chevallereau.)

B. Ernest, 52 ans, maçon.

22 juin 1912.

L'affection actuelle a débuté il y a cinq ans. Une petite tumeur rouge du volume d'une tête d'épingle apparut sur la conjonctive à la suite d'une brûlure à la chaux.

Elle augmenta peu à peu de volume, pour atteindre le volume d'un petit pois. Elle est située sur le limbe scléro-cornéen de l'œil droit à 9 h.

Tumeur blanche paraissant un peu crayeuse, pas de pigment, aspect végétant. Assez adhérente à la cornée, la tumeur est mobile sur la sclérotique.

Le 23 juin 1912 la tumeur est enlevée sans donner lieu à des hémorrhagies.

Thermocautérisation sur la surface d'implantation.

Le 31 janvier 1913, le malade revient, parce qu'il s'est aperçu dès les premiers jours de décembre, c'est-à-dire six mois après l'intervention, qu'une petite tumeur réapparaissait au niveau de la première et a atteint actuellement le volume d'un petit pois. Son aspect est en tous points semblable à celui de la première tumeur.

Le 1^{er} février 1913, cette récidive est détruite au thermocautere.

Examen microscopique.

Du côté de son point d'attache, la tumeur est formée par des masses cellulaires plus ou moins symétriques ressemblant vaguement à des lobules arrondis. Ces groupements cellulaires volumineux sont limités par de fines

cloisons de tissu conjonctif. Ce tissu conjonctif a réagi fortement et se présente infiltré par de nombreux globules blancs, lymphocytes en particulier. Les hémorragies sont si abondantes, qu'elles ont formé de véritables vacuoles. La couche épithéliale superficielle est très amincie ; elle est ulcérée en plusieurs points ; la présence de polynucléaires altérés au niveau de cette couche, dénote l'existence d'une infection secondaire, accompagnée d'hémorragies abondantes. Elle est également envahie dans sa profondeur par des cellules épithéliomateuses qui se présentent sous l'aspect de cellules épithéliales de Malpighi plus ou moins modifiées, cellules atypiques, disposées sans ordre.

Le protoplasma de certaines cellules est toutefois bien spécifié par ses filaments d'union qui, formant engrenage, relient les cellules épithéliales les unes aux autres. Ces cellules si différentes quant à leur forme, leur protoplasma et leurs noyaux sont en réalité des cellules cancéreuses. Les unes sont énormes, irrégulières, fortement colorées ; les autres claires, offrent un aspect hydropique et montrent un état vacuolaire du protoplasma ; quelques-unes ont subi la dégénérescence colloïde ou hyaline. Enfin, les mitoses anormales sont nombreuses. Les noyaux sont au nombre de deux, trois et quatre par cellule ; les figures de karyokinèses déviées, sont fréquentes. Nous avons noté également la richesse du néoplasme en globes épidermiques, qui se voient bien avec la coloration au Van Gieson ; ils présentent une teinte jaune d'ocre et sont entourés par des cellules du corps muqueux de Malpighi, de coloration rouge sombre.

En résumé, cette tumeur est composée :

1° D'éléments épithéliaux méatypiques, cancéreux, offrant les caractères de l'épithélium Malpighien, grâce à leurs filaments d'union.

2° De globes épidermiques nombreux.

Diagnostic : épithélioma pavimenteux lobulé, qui implique un terme plus nouveau et plus exacte d'épithélioma spino-cellulaire.

OBSERVATION IX

Epithélioma du limbe ayant envahi les membranes profondes. Britto (1).

L'affection a débuté, il y a six ans, par une petite excroissance rose située sur la partie interne du globe oculaire droit. Bientôt l'œil commence à larmoyer et devient rouge en même temps que la tumeur augmente de volume. L'invasion néoplasique s'est arrêtée depuis à peu près un an, à toute la surface de la cornée, le développement du néoplasme continuant à se faire en avant. Les douleurs, faibles au commencement, sont devenues intenses dans les derniers mois.

Le 6 août 1912.

L'œil droit présente une tumeur du volume d'une grosse amande sphérique implantée sur toute la superficie de la cornée, à laquelle elle adhère intimement. Ses limites dépassent dans tous les sens le limbe scléro-cornéen, surtout du côté nasal, où le point d'origine du néoplasme est situé à quelques millimètres au-delà du limbe. La tumeur fait saillie entre les paupières, la conjonctive enflammée est le siège d'une sécrétion mucopurulente peu abondante. L'œil est douloureux à la pression. La conjonctive n'est adhérente qu'au niveau du néoplasme.

Enucléation avec résultat opératoire parfait.

Examen de la pièce.

Cristallin et corps vitré intacts.

Histologiquement, on se trouve en présence d'un épithélioma qui, partant de la conjonctive bulbaire de l'an-

(1) Britto. *Archives d'ophtalmologie*, 1904, p. 137.

gle interne, envahit le tissu cornéen jusqu'aux couches les plus profondes et se propage dans l'intérieur du globe au niveau de l'angle de filtration.

Des colonnes épithéliales s'avancent vers les vaisseaux ciliaires antérieurs. Plusieurs nids épithéliaux ayant envahi la région ciliaire, s'insinuent le long du muscle ciliaire, entre celui-ci et la sclérotique intacte, et se continuent du côté de la choroïde qui est atteinte dans sa partie antérieure. Une infiltration de cellules inflammatoires est très accentuée du côté de la zone de filtration. Des îlots épithéliaux se sont propagés dans la profondeur de la cornée, en écartant les faisceaux fibreux, et sont très rapprochés en certains points de la membrane de Descemet. Il existe une forte hyperplasie de l'épithélium de la membrane de Descemet, près de l'angle irido-cornéen. Une agglomération de cellules paraissant des éléments épithéliaux mal différenciés, siège au niveau du canal de Schlemm et des vaisseaux ciliaires.

PRONOSTIC

Nous avons cité dans le chapitre de l'histoire l'opinion de Panas sur le pronostic des tumeurs du limbe scléro-cornéen et nous avons suffisamment insisté sur les particularités du travail de Lagrange pour qu'il soit évident que ce dernier auteur est loin de l'optimisme général. Pour lui, en effet, la pénétration des néoplasmes limbiques dans l'intérieur du globe oculaire est un fait assez fréquent et il a suffisamment mis en valeur le mode d'envahissement de l'iris et du corps ciliaire par les cellules néoplasiques ; il ajoute une grande importance au degré d'adhérence de la tumeur aux tissus sous-jacents, et les tumeurs largement fixées par une base d'implantation solide qui les rend immobiles sur les plans profonds lui paraissent d'un pronostic fâcheux, compromettant pour l'organe atteint pour le moins ; bien peu de tumeurs de cette nature lui semblent susceptibles de guérison radicale sans amputation de l'hémisphère antérieur ou sans énucléation. Cette manière de voir de Lagrange n'est pas exclusive et il admet l'opportunité d'une thérapeutique conservatrice dans les cas à évolution lente.

Nombre d'auteurs se demandent à quoi l'on doit

attribuer la bénignité relative des épithéliomas du limbe scléro-cornéen, mais la plupart se contentent de constater le fait sans donner une interprétation personnelle. Il en est ainsi pour Panas. Lagrange est plus explicite sur ce point. Frappé par la résistance que la cornée et la sclérotique opposent invariablement et pendant très longtemps à l'envahissement néoplasique, cet auteur se demande si l'on ne pourrait pas comparer ces membranes, étant donné leurs similitudes de structure, avec le tissu tendineux de l'organisme qui, lui aussi, est singulièrement réfractaire aux envahissements par les tumeurs malignes.

Récemment, MM. Cange et Argaud (Alger), se basant sur une observation personnelle que nous exposerons en détails proposèrent une interprétation un peu différente : il s'agit, dans leur cas, d'un malade de 60 ans, ayant l'œil droit complètement atrophié par suite d'un traumatisme ancien et l'œil gauche atteint d'un volumineux néoplasme du limbe scléro-cornéen. L'affection aurait débuté, il y a quinze ans, par un petit bouton situé sur la partie interne du méridien horizontal de la cornée. La tumeur augmentant rapidement de volume, une cautérisation fût pratiquée qui n'eut pour résultat que l'accroissement de la tumeur.

Le 6 janvier 1912, le néoplasme, gros comme une forte noisette, occupe toute la région située en dedans de la cornée. Il est séparé de la caroncule par une bande de conjonctive saine de 3 millimètres environ; il empiète sur la cornée qui est littéralement envahie

dans tout son cadran interne ; en haut, le néoplasme envahit la région du cul-de-sac supérieur, en bas il descend jusqu'au niveau d'une ligne horizontale passant par le bord inférieur de la cornée. Son pourtour, nettement en relief, est régulièrement circulaire, sa surface légèrement chagrinée est rouge pâle, ponctuée de petits îlots grisâtres. La tumeur de consistance ferme adhère aux tissus sous-jacents par une large base d'implantation qui l'immobilise totalement.

L'acuité visuelle de cet œil est de 1, et l'organe est normal quant à ses milieux et à ses membranes profondes.

Le 17 janvier 1912, on pratique une large ablation de la tumeur qui est séparée de la sclérotique intacte à l'aide de la rugine de Rollet. Curettage et nettoyage très soignés. Le malade, revu dernièrement, ne présente aucune trace de récurrence.

L'examen histologique présente un grand intérêt parce qu'il prouve que la sclérotique offre une barrière infranchissable pour le néoplasme ; en effet, la prolifération épithéliomateuse s'est effectuée au sein d'un amas leucocytaire sans qu'on puisse déceler de fascicules collagènes interposés ; la sclérotique s'est refusée à donner à la néoplasie le moindre support connectif. Les auteurs attirent l'attention sur la présence, dans les parties centrales, du néoplasme de zones qui ont une tendance marquée à la nécrobiose, que présentent les éléments épithéliaux, dès qu'ils ont quitté l'épithélium d'origine. De volumineux polynu-

cléaires viennent s'insinuer entre les cellules épithéliomateuses, quelques-uns sont intraprotoplasmiques. Les cellules néoplasiques sont, par endroits, enveloppées par de nombreux polynucléaires qui complètent l'hystolyse par une phagocytose rapide.

Les auteurs se demandent si la bénignité relative des néoplasmes limbiques ne tient pas ainsi à l'extraordinaire tendance à la nécrobiose de leurs éléments cellulaires à l'absence de tissu conjonctif de support et, à ce fait, que la tumeur prolifère dans un véritable milieu destructeur, un tissu phagocytaire.

Une thèse récente (1) soutenue à Valence et inspirée par les travaux de MM. Offret et Clunet, apporte des éléments nouveaux dans la question du pronostic.

Cet auteur distingue très nettement le pronostic des épithéliomas spino-cellulaires de celui des épithéliomas d'origine nævique. L'épithélioma spino-cellulaire du limbe lui paraît beaucoup plus malin, évoluant plus rapidement, donnant de fréquentes récidives et envahissant souvent les membranes profondes de l'œil. Dans leur marche envahissante, ces néoplasmes suivent deux voies différentes ; tantôt ils gagnent la chambre antérieure, par les espaces de Fontana et le canal de Sohlemm, tantôt passant toujours par le limbe tout en laissant intacte la sclérotique, les cellules néoplasiques peuvent être arrêtées par le tendon du muscle ciliaire et glisser entre ce

(1) Vinarta. *El epithelioma del limbo escléro cornéano*, Valence 1913,

muscle et la sclérotique ; le néoplasme se développe ainsi dans la choroïde et le corps vitré.

Les choses se passent ainsi dans l'observation de Britto que nous avons citée à cause de cette particularité. Le même mode d'envahissement des membranes profondes se trouve dans l'observation V du *Traité des Tumeurs de l'œil*, de Lagrange. MM. Delord et Revel attribuent également à l'épithélioma parvi-menteux une malignité toute spéciale.

En ce qui concerne les épithéliomas næviques, M. Viñarta insiste sur la bénignité de leur évolution et se base dans son appréciation sur l'absence dans la littérature médicale de faits de métastases et de généralisations.

Or, en cherchant un peu, on trouve facilement des cas de très grande malignité, qui sont publiés il est vrai sous le nom de mélando-sarcomes, mais qui développés aux dépens d'un nævus préexistant, sont manifestement des épithéliomas næviques.

Telles sont les observations de Putiata Kerschbaumer, dont l'une a trait à une tumeur développée sur un nævus, récidivée dans l'orbite trois mois après l'énucléation, terminée par la généralisation et la mort deux ans et demi après; l'autre se rapporte à une tumeur nævique ayant pénétré dans l'orbite.

Dans le cas de Schweinitz et Sweet, les ganglions préauriculaires et cervicaux étaient engorgés.

L'observation de Otto v. Sicherer (1) est vraiment

(1) O. v. Sicherer *Zeitsch. f. Augenheilk.*, t. 17, p. 428, 1907.

suggestive et nous la reproduisons avec quelques détails.

Mélano-sarcome du limbe scléro-cornéen avec métastases et mort par généralisation.

Il s'agit d'une vieille femme de 68 ans, que l'auteur a observée depuis 1900, à l'occasion d'une cataracte de l'œil gauche qui fut opérée en 1902. Son œil droit était perdu depuis quelques années déjà à la suite de plusieurs attaques d'iridocyclite. Il présentait une séclusion et occlusion de la pupille avec atrophie de l'iris. En outre, la malade présentait dans la région périlimbique des deux yeux des nævi pigmentaires du volume d'une lentille ou d'un pois, qu'elle se connaissait depuis son plus jeune âge. A la fin de 1902, le nævus de l'œil droit commence à grossir. La malade ne voulant pas entendre parler d'aucune intervention, la tumeur se développe à un tel point que vers la fin de 1904, l'occlusion de la fente palpébrale devient impossible. A ce moment il existe trois tumeurs entourant presque complètement la circonférence de la cornée, notamment en bas, en dehors et en dedans. En 1905, la malade revient avec l'intention de se faire enlever les parties proéminentes de la tumeur qui empêchent l'occlusion palpébrale, ce qui fut pratiqué, car la malade refusait catégoriquement l'énucléation proposée. On s'aperçut au moment de l'intervention que la tumeur s'étendait jusqu'à la région de l'équateur.

Examen histologique de la pièce.

La masse néoplasique excisée est partout recouverte par une couche épithéliale entièrement intacte, composée de plusieurs rangées de cellules qui n'ont absolument aucun rapport avec les cellules du néoplasme.

Entre les traînées épaisses de cellules fusiformes de différentes grandeurs, on trouve particulièrement dans les parties superficielles peu pigmentées de la tumeur, plusieurs éléments ronds, ovales ou polyédriques.

Le stroma intercellulaire est très peu abondant. Vers la périphérie on constate une vascularisation assez développée. La paroi des vaisseaux est épaissie par la prolifération de l'endothélium ; en d'autres points, les vaisseaux sont représentés par des fentes vasculaires dont le revêtement est à peine indiqué. Dans les parties centrales de la tumeur on voit des groupements cellulaires formant des nids de coloration brun foncée ou noire. Tandis que vers la périphérie, le pigment se présente sous la forme de granulations plus fines, assez espacées. Dans différents endroits, on note la pénétration très évidente des éléments néoplasiques entre les lamelles cornéennes et sclérales. L'iris est adhérent par sa racine à la face postérieure de la cornée ; il est riche en tissu fibrillaire. L'auteur ajoute qu'il est évident que la tumeur s'est développée aux dépens des nævi par hyperplasie

de leurs cellules ; malgré cela, il pose le diagnostic de mélando-sarcome.

Quelque temps après l'intervention, la tumeur augmente rapidement de volume, rendant de nouveau impossible la fermeture des paupières ; en même temps la surface du néoplasme s'ulcère, devient très vasculaire, ce qui provoque des hemorrhagies assez abondantes. Enfin l'orbite se trouve entièrement envahie par la néoplasie et les douleurs deviennent intolérables. Dans le courant de 1906, la tumeur atteint la grosseur d'une pomme, faisant saillie en dehors de l'orbite. Bientôt après la malade se plaint de douleurs hépatiques ; elle présente de l'œdème des membres inférieurs et de l'ascite ; l'amaigrissement fait des progrès rapides et en août 1906, la malade succombe à une cachexie intense. A ce moment la tumeur avait acquis les dimensions d'un poing.

A l'autopsie on trouve un foie augmenté de volume, contenant de nombreux noyaux métastatiques. Les deux reins sont mélanotiques. En outre, on constate une tumeur mélanique de la grosseur d'une prune, qui siège à la base du cerveau au niveau de l'émergence du nerf optique droit entre la dure-mère et la substance cérébrale. Le nerf optique, de ce côté, est infiltré jusqu'au chiasma et s'étend comme un cordon noir jusqu'au trou optique, lequel est rempli par une masse noirâtre pulpeuse et molle.

La littérature abonde en observations d'une malignité indiscutable, mais il est impossible de les clas-

ser, car le diagnostic n'est pas suffisamment précis et souvent l'examen histologique fait défaut.

A cette catégorie de faits se rapportent les cas de Szabislawski (récidive sur la paupière supérieure), Guépin (récidive malgré l'énucléation), Fuchs (récidives multiples, métastases ganglionnaires, mort par généralisation malgré une opération radicale), Robineau et Courseraut (métastases parotidiennes, mort par généralisation), Bassevi (mort par généralisation), Caspar (mort par généralisation), De Wecker, Galezowski, Bouth et Sgrosso, etc., etc...

De toutes ces données, il résulte que malgré la bénignité relative des tumeurs épithéliales du limbe, ces néoplasmes peuvent, dans certaines conditions, acquérir les caractères d'une malignité incontestable. Une sage réserve paraît s'imposer dans le pronostic des deux variétés d'épithéliomas limbiques, car l'une et l'autre sont capables de pénétrer dans la coque oculaire, d'envahir l'orbite, et dans des cas plus rares, de donner des métastases ganglionnaires et viscérales, le plus souvent hépatiques.

TRAITEMENT

Nous avons déjà parlé des divergences qui se manifestent dans l'opinion des auteurs sur le traitement des tumeurs malignes du limbe scléro-cornéen.

Il ne semble pas que la question actuellement soit prête à être résolue.

Fage, dans un mémoire présenté à la Société d'ophtalmologie de Paris, conclut que l'ablation de la tumeur seule avec raclage et cautérisation de la sclérotique est suffisante dans la plupart des cas. Même traitement pour les récidives, s'il s'en présente. Si la cornée est déformée et infiltrée dans ses couches profondes, il conseille l'amputation du segment antérieur et n'admet l'énucléation que lorsque la chambre antérieure est manifestement envahie.

Pasquale Sgrosso et son maître, le professeur Vincentiis préconisent l'ablation du néoplasme seul, toutes les fois que la vision est conservée, quels que soient le volume et le degré d'adhérence de la tumeur à la région scléro-cornéenne.

Souvent même, cet auteur procède immédiatement après l'excision du néoplasme à la réparation de la perte de substance de la conjonctive, à l'aide d'un lambeau conjonctival, technique entièrement prohi-

bée par Lagrange, qui, dans ses interventions conservatrices, cautérise la surface d'implantation de la tumeur, en sacrifiant les lames superficielles de la sclérotique et pénétrant jusqu'au-dessous de la membrane de Bowman au niveau de la cornée, quitte à laisser une opacification définitive de cette membrane. Dans le cas de déformation de la cornée, l'énucléation, pour cet auteur, paraît plus logique et plus prudente que l'amputation de l'hémisphère antérieur.

L'ablation des ganglions s'impose lorsqu'ils sont envahis et lorsque la tumeur paraît plonger dans l'orbite et avoir des tendances à en envahir le contenu, il est nécessaire d'avoir recours à l'exentération.

Tout récemment, MM. Grand-Clément (Lyon) (1) et Nogier ont signalé le premier essai de l'emploi des rayons X et du radium dans le traitement d'une tumeur épibulbaire.

Il s'agissait, dans leur cas, d'une malade de 60 ans, qui présentait, au niveau de l'œil droit, une tumeur du volume d'une grosse amande qui s'étendait sur toute la moitié interne de l'organe, y compris la caroncule.

Cette tumeur avait débuté, il y a quelques années, par une petite fongosité située au niveau du limbe. Le néoplasme fut traité par les rayons X et, un mois après, la tumeur s'était complètement délitée, laissant simplement à sa place une surface rougeâtre sans surélévation appréciable. Pendant cette période

(1) Grand-Clément. *Clinique ophtalmologique*, 10 juin 1913, p. 313.

on fut obligé de suspendre le traitement pour une dizaine de jours à cause d'une érosion qui se produisit sur l'épithélium cornéen, voisin de la tumeur bulbaire.

Un mois après la fin du traitement, les auteurs observèrent une récurrence sur la paupière inférieure du volume d'un pois.

Cette récurrence disparut au bout de huit jours après deux applications de radium.

Le docteur Matagne (1), de Bruxelles, a également guéri par des applications de radium deux cas de tumeurs épibulbaires, développées aux dépens d'un nævus préexistant. Cet auteur pense que la rétine et le pourpre rétinien ne se laissent aucunement influencer par les rayonnements du radium ; seule la conjonctive réagit par une augmentation de sa vascularisation et de sa sensibilité. L'œil, bien protégé au moyen de plomb caoutchouté, supporte très bien l'action du radium, prolongée pendant une heure.

(1) Matagne. *Société de Radiologie*, Paris, 1^{er} mars 1914.

CONCLUSIONS

1° La conjonctive perilimbique, ayant la même structure que la peau, présente comme celle-ci deux variétés de néoplasmes épithéliaux :

A) *L'épithélioma d'origine nævique*;

B) *L'épithélioma spino-cellulaire*.

2° *L'épithélioma d'origine nævique* naît aux dépens des cellules næviques, cellules épithéliales hétérotopiques, incluses dans le derme. Ces cellules sont polyédriques, souvent anguleuses, tassées les unes contre les autres; leur protoplasma est abondant; le noyau rond ou ovalaire, très volumineux, possède un nucléole petit fortement coloré. Ce sont, en somme, des cellules malpighiennes qui ont perdu leur structure fibrillaire et leurs filaments d'union;

3° Les cellules næviques isolées ou groupées en nids ou boyaux, forment dans les différentes couches de la conjonctive, des inclusions ou *thèques*, semblables aux thèques des cryptogames. On peut affirmer l'existence d'une tumeur nævique, lorsqu'on se trouve en présence de ces formations caractéristiques;

4° Les cellules næviques sont chargées de pigment ou non. Les grains de pigment se disposent, soit dans

la portion périphérique du protoplasma cellulaire, soit envahissent toute son étendue, soit enfin transforment la cellule en un bloc noir, uniforme, où il est impossible d'identifier ses divers éléments.

On rencontre des grains de pigment dans les espaces intercellulaires, et quelquefois les éléments conjonctifs de la tumeur en sont imprégnés;

5° Le pigment, résultat de l'action métabolique des cellules tumorales, provient des plasmosomes et des karyosomes d'origine nucléaire, qui se transforment en granules de pigment, brun ou noir, sous l'influence d'une oxydase, *ferment mélanogène* de Jäger.

6° Les tumeurs næviques du limbe présentent un *polymorphisme* caractéristique, qui fait que certaines portions d'une même tumeur, ont un aspect nettement épithélial, tandis que d'autres sont en tous points semblables au tissu d'un sarcome fasciculé, ce qui explique les différentes interprétations de ces tumeurs.

Néanmoins ces néoplasmes sont manifestement des tumeurs d'origine épithéliale et leur polymorphisme paraît être un phénomène de métaplasie ou de différenciation.

D'ailleurs, il semble bien qu'au niveau du limbe aussi bien qu'à la peau, il n'existerait pas de sarcomes développés aux dépens des nævi, mais que certains néoplasmes næviques, tumeurs d'origine et de nature épithéliale, peuvent prendre occasionnellement l'apparence de sarcomes;

7° *L'épithélioma spino-cellulaire du limbe* est ca-

ractérisé par la présence de lobules ou boyaux de cellules malpighiennes modifiées, enfermées dans un stroma peu abondant, cellules épithéliales hypertrophiées, avec karyokinèses anormales nombreuses, avec noyaux hyperchromatiques et hypertrophiés.

L'évolution cornée se fait également dans la profondeur, phénomène qui préside à la formation des globes épidermiques;

8° Il semble bien que les néoplasmes d'origine nævique soient plus fréquents au niveau du limbe scléro-cornéen que les épithéliomas spino-cellulaires;

9° Il est impossible, actuellement, d'affirmer, comme le font certains auteurs, que l'épithélioma spino-cellulaire soit plus malin que l'épithélioma nævique.

Tous les deux sont capables de donner des récives, de pénétrer à l'intérieur du globe oculaire, de donner des métastases et de se généraliser à la longue dans des conditions dont les lois nous échappent totalement.

En réalité, ni l'histologie, ni la clinique ne peuvent donner à l'heure actuelle une notion exacte de la malignité des tumeurs épithéliales du limbe;

10° Il est un fait certain, c'est que le degré de pigmentation ne doit, en aucune façon, influencer le pronostic de ces tumeurs, étant un phénomène tout à fait accessoire. Dans les cas d'infiltration pigmentaire des parties de la conjonctive situées en dehors de la tumeur, on trouve les cellules épithéliales, qui en sont le siège, absolument normales, et il est impossible de constater dans leur voisinage la présence d'éléments

næviques qui pourraient indiquer un début de transformation néoplasique;

11° La bénignité relative des épithéliomas limbi-ques, leur longue durée et l'envahissement en général tardif des membranes profondes de l'œil et des ganglions, est dû à la résistance qu'opposent la cor-née et la sclérotique à la prolifération néoplasique.

Leur tissu se comporte vis-à-vis des tumeurs mali-gnes comme les tendons de l'organisme qui ne se laissent envahir que très difficilement;

12° La pénétration des néoplasmes scléro-cornéens s'effectue de deux manières différentes : tantôt ils ga-gnent la chambre antérieure par les espaces de Fon-tana et le canal de Schemm pour envahir ensuite le corps ciliaire et l'iris ; tantôt, laissant intacte la sclé-rotique, les cellules néoplasiques arrêtées par le ten-don du muscle ciliaire, glissent entre ce muscle et la sclérotique et envahissent la choroïde et le corps vitré;

13° Toute tumeur épibulbaire est justiciable d'un traitement opératoire immédiat. Il peut être conser-vateur dans les cas où la vision n'est pas atteinte et l'intégrité des membranes profondes du globe ocu-laire manifeste. Lorsqu'on a des doutes sur la péné-tration intra-oculaire, l'énucléation s'impose et si les tissus de l'orbite semblent touchés, l'exentération est nécessaire.

Le traitement par les rayons X et le radium, dont nous avons signalé les premiers essais, semble avoir

donné des résultats encourageants, mais ses applications sont encore trop peu nombreuses pour que l'on puisse apprécier leur juste valeur.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu :

Le Président,
DE LAPERSONNE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur
de l'Université de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMUK. — *Arch. f. Augenheilkunde*, XI, p. 19, 1882.
- BASEVI. — *Annali di Ottalmologia*, XVIII f. 5, 1888.
- BEAUVIEUX et MURATET. — *Archives d'ophtalmologie*, t. 33, p. 620, 1913.
- BERTRAND. — Recherches sur la mélanogenèse. *Annales Institut Pasteur*, 1908, p. 381.
- P. BONNET. — *La mélanose et les tumeurs mélaniques*, Lyon, 1911.
- BRAULT. — *Sur les pigmentations pathologiques*. *Bull. Sc. anat. pathol.*, 1895.
- BROCQ. — *Dermatologie pratique*.
- BRITTO. — *Archives d'ophtalmologie*, 1904, p. 137.
- CANGE et ARGAUD. — *Province médicale*, 20 sept. 1913.
- CARNOT. — Le mécanisme de la pigmentation. *Bull. Sc. de Fr.*, 1897.
- CASPAR. — *Arch. f. Augenheilkunde*, t. XXIV, p. 181, 1892.
- CHAMPY. — *Presse médicale*, février 1914.
- CHANAUD. — *Tumeurs mélaniques de la conjonctive*, thèse, Bordeaux, 1900.
- CLUNET et OFFRET. — *Tumeurs du limbe Sc. du cancer*, 1912. — *Tumeurs du limbe d'origine nævique, Sc. du cancer*, mars 1913.
- DARIER. — *Pratique dermatologique Art. Epithélioma. — Des nævo-carcinomes, Sc. du cancer*, 21 novembre 1913.

- DARIER et CIVATTE. — Nævi et nævo-carcinomes chez les nourrissons. *Bull. sc. Franç. de dermatologie*, 3 mars 1910, p. 61.
- DE LAPERSONNE et CURTIS. — Tum. sarcom. du limbe. *Archives d'ophtalmologie*, 1897.
- DELORD et REVEL. — *Annales d'oculistique*. T. 142, p. 432, 1909.
- DEMIERVILLE. — *Ueber Pigmentflecken des Haut*, *Virchow's Arch.* Bd 81, p. 339, 1880.
- FAGE. — *Bull. Sc. Oph. de Paris*, 1893, p. 126.
- FÛCHS. — *Manuel d'ophtalmologie*.
- HOCHEIM. — *Arch. d'ophtalmologie*, p. 120, 1903.
- HODARA. — *Monatsheft f. pract. Dermatologie*, Bd 25, p. 205, 1897.
- DE GRAEFE u. SAEMISCH. — *Art. de Virchow sur la conjunctive*.
- GALEZOWSKI. — *Rec. d'ophtalmologie*, 1888.
- GUÉPIN. — In thèse de Boiteau, Paris 1862.
- GRAND-CLÉMENT (de Lyon). — *Clinique ophtalmologique*, 10 juin 1913, p. 313.
- JUDALEWITCH. — Zur histogenese der weichen nævi. *Arch. f. Derm. und Syphilis*, Bd 58, p. 15, 1901.
- JAGER. — *Virchow Arch.*, t. 198, 1909; t. 199, 1910.
- KROMAYER. — *Dermat. Zeitschrift*, Bd 3, p. 263, 1895. — *Ziegler Beitr.*, Bd 22, p. 412, 1897. — *Arch. f. Derm. u. Syphilis*, Bd. 62, 1902.
- KROMPECHER. — *Monatsheft f. pract. Dermatologie*, Bd 41, 1905. — *Der Basalzellenkrebs*, id., 1903.
- KERSCHBAUMER. — *Das Sarcom des Auges*, Wiesbaden, 1900.
- LAGRANGE. — *Encyclopedie d'ophtalm.*, t. V. — *Traité des tumeurs de l'œil*, t. I, 1904.
- LE BUANNEC. — *Sarcomes épibulbaires*, thèse Paris, 1904.

LEMELLETIER. — Thèse, Paris, 1893.

MÉNACHO. — *Mélanose oculaire. Klinische Monatsblatt. f. Augenheilk.* 1905, p. 359.

MÉNÉTRIER et MONTHUS. — *Sc. du concer*, Paris, décembre 1913.

MÉNÉTRIER. — *Traité de Médecine Gilbert et Thoinot*, art. Cancer.

VON MÜNSTER. — Thèse inaugurale de Hallé, 1868.

OFFRET. — *Nævo-carcinome du limbe.* — *Sc. d'ophtalmologie de Paris*, mars 1912.

PANAS. — *Traité des maladies des yeux*, t. II, p. 290. — Tumeur épibulb. du limbe scléro-cornéen. *Arch. d'ophtalmologie*, janvier 1902.

PANAS et REMY. — *Atlas d'anatomie pathologique de l'œil.*

PRIMAVERA. — *Giornale internaz de Sc. med.*, Napoli 1907, XXIX, 978-988.

RENOUL. — *Transformation cancéreuse des nævi pigmentaires.* Thèse, Paris, 1891-1892.

RIBBERT. — *Ueber das Melanosarcoma. Beitr. Path. anat. u. allgem. Path.*, Iéna, 1897, Bd XXI, 47-499.

RIST. — *Pratique dermatologique.*

ROGMANN. — *Annales d'oculistique*, fév. 1901.

RÖSSLE. — *Zeitsch. f. Krebsforschung*, Iéna, Bd II, p. 291-332, 1904.

SCHWEINITZ et SWEET. — *Annales oculistique*, avril 1902.

PASQUALE SGROSSO. — *Annali di ottalmologia*, p. 1, 1892.

OV. SICHERER. — *Zeitsch. f. Augenheilkunde*, t. 17, p. 428, 1907.

SULISLAWSKI. — *Archives d'ophtalmologie*, p. 130, 1897.

SZILY. — *Arch. f. Microscop. Anatomie*, vol. 77, 1896.

TROUSSEAU. — *Arch. d'ophtalmol.*, p. 625, 1896.

UNNA. — *Das Pigment der Haut. Monatscheft f. pract dermat.*, 1889, Bd VIII. — *Nævi u. Nævocarcinome*, Berlin Kl. W. N° I, 1893.

VILLARD. — *Montpellier Médical*, 1896.

VALUDE. — *Sc. d'ophtal. de Paris*, déc. 1891 ; juillet 1893.

E. VINARTA. — Thèse, Valence, 1913. *El epithelioma del limbo esclero-cornéano*.

VIRCHOW. — *Die pathologischen Pigmente. Virchow's Arch.*, Bd I, 1847. — *Die Krankhaften Geschwülste*, 1864. — *Pathologie des tumeurs*, 1863-1867.

DE WECKER. — *Traité complet d'ophtalm.*, t. I, p. 428.

WOLFRUM. — *Von Graefe's Arch. f. Ophtalmologie*, volume LXXI, 30 juillet 1909.

Grande Imprimerie de Blois, 2, rue Haute.

